Aus dem Institut für Anatomie
(Geschäftsführender Direktor
Professor Dr. med. Hans-Georg Baumgarten,
Arbeitsgruppe Professor Dr. med. Hans-Dieter Gatzke)
des Fachbereiches natur- und sozialwissenschaftliche
Grundlagenmedizin und medizinische Ökologie der
Freien Universität Berlin

Der Einfluß chronischer Bleibelastungen auf die ^{3}H-Leucin-Einbauraten im Hippocampus der neugeborenen Ratte.

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Ulrich Wild
aus Stuttgart

1985

Aus dem Institut für Anatomie
(Geschäftsführender Direktor
Professor Dr. med. Hans-Georg Baumgarten,
Arbeitsgruppe Professor Dr. med. Hans-Dieter Gatzke)
des Fachbereiches natur- und sozialwissenschaftliche
Grundlagenmedizin und medizinische Ökologie der
Freien Universität Berlin

Der Einfluß chronischer Bleibelastungen auf die ^{3}H-Leucin-Einbauraten im Hippocampus der neugeborenen Ratte.

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Ulrich Wild
aus Stuttgart

Referent: Professor Dr. med. Hans-Dieter Gatzke
Korreferent: Professor Dr. med. Hans-Georg Baumgarten

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 13.06.1985

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis Seite

1.	Einleitung	7
1.1	Bleiaufnahme	7
1.1.1	Ingestion	7
1.1.2	Inhalation	8
1.2	Allgemeine Symptome der Bleivergiftung	9
1.3	Zerebrale Symptome der Bleivergiftung	10
1.3.1	Morphologische und histologische Veränderungen	11
1.3.2	Biochemische und zytologische Veränderungen	12
1.3.3	Verhaltensunterschiede	14
1.4	Orale Symptome einer Bleibelastung	15
1.5	Ziele dieser Untersuchung	16
1.5.1	Einfluß verschiedener Parameter auf die ^{3}H-Leucin-Einbauraten	17
1.5.2	Anatomie, Histologie und Funktion der Hippocampusformation	20
2.	Material und Methode	23
2.1	Versuchsablauf	23
2.2	Histologische Aufbereitung	24
2.3	Gemessene Gebiete	24
2.4	Autoradiographie	26
2.5	Das IBAS II-System	29
2.5.1	Systembeschreibung	29
2.5.2	Programmbeschreibung	31
2.5.3	Programmbeispiel	33
3.	Ergebnisse	34
3.1	^{3}H-Leucin-Einbauraten in den verschiedenen Schichten des Ammonshorns und des Gyrus dentatus	34

		Seite
3.1.1	Stratum pyramidale cornu ammonis und Stratum granulosum gyri dentati	34
3.1.2	Stratum multiforme cornu ammonis und Stratum moleculare gyri dentati	35
3.1.3	Stratum radiatum cornu ammonis und Stratum moleculare cornu ammonis	35
3.2	Areale h 1 bis h 4 des Stratum pyramidale cornu ammonis	36
3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse	37
4.	Diskussion	38
4.1	Diskussion der Methode	38
4.2	Diskussion der Ergebnisse	43
5.	Zusammenfassung	54
6.	Abbildungen	55
7.	Tabelle der Abkürzungen	114
8.	Literaturverzeichnis	115
9.	Lebenslauf	131

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549614_0020

1. Einleitung

Blei und seine chemischen Verbindungen sind der Menschheit schon seit langer Zeit bekannt. Doch obwohl schon PLINIUS die Symptome der "Bleikolik" beschrieb, erkannte erst STOCKHAUSEN 1656 (zit. nach KISSER 1977) seine Toxizität, nachdem er die Erkrankung von Arbeitern in Bleibergwerken und Bleihütten den "Dämpfen" dieses Metalls zuordnete.

1871 stellte HEUBEL nach Versuchen mit Hunden fest, daß Blei im Gewebe bestimmter Organe in unterschiedlicher Konzentration gespeichert wird und sich so die unterschiedliche Giftwirkung in verschiedenen Geweben erklärt.

Die Toxizität von Blei und seinen Derivaten ist heute allgemein bekannt. Trotzdem spielt Blei aufgrund seiner weiten Verbreitung in der Umwelt noch immer eine Rolle als mögliche Vergiftungsquelle.

1.1 Die Aufnahme von Blei und Bleiverbindungen erfolgt überwiegend über Ingestion oder Inhalation.

1.1.1 Ingestion

In den meisten Nahrungsmitteln ist Blei enthalten, wobei die durchschnittliche wöchentliche Bleiaufnahme aus Nahrungsmittel 1-2 mg (GOLDBERG 1975) beträgt und noch unter dem von der W H O provisorisch festgelegten Maximalwert von 3 mg liegt. Auch findet man noch in vielen Altbauwohnungen Wasserleitungen aus Blei, die durch bleihaltiges Trinkwasser (0,6-3,1 mg Pb/l)

zu Erkrankungen führen können (BEATTIE et al. 1972).

Zudem können Nahrungsmittel durch Kochen in bleihaltigem Wasser beträchtliche Mengen Blei aufnehmen (MOORE et al. 1979).

Weitere mögliche Vergiftungsquellen stellen bleihaltige Wandfarben (BARRY 1975) und Staub (BARLTROP et al. 1975) dar. Hierdurch sind in erster Linie Kinder gefährdet, die oft schmutzige Finger oder Gegenstände in den Mund nehmen ("Picker").

Beim Menschen werden ungefähr 10 % des oral aufgenommenen Bleis resorbiert, bei 5 bis 7 Tage alten Ratten jedoch ca. 50 bis 60 % (KOSTIAL et al. 1971). 95 % davon werden - an die Erythrocyten gebunden - im Körper verteilt.

Die höchsten Gewebekonzentrationen findet man in der Leber und in den Nieren, der größte Teil des resorbierten Bleis wird jedoch im Knochensystem in relativ unlöslicher Form als Bleitriphosphat abgelagert.

Ausgeschieden wird Blei vornehmlich über die Nieren (GOLDBERG 1975), seine Halbwertzeit im Blut beträgt ca. 20 Tage (CHAMBERLAIN et al. 1975).

1.1.2 Inhalation

Die Luftverschmutzung durch Auto- und Industrieabgase trägt bei normaler Exposition nur zu einem kleineren Teil zur Gesamtbleiaufnahme bei (BARRY 1975). Eine Luftbleibelastung von 1 µg pro Kubikmeter bei einer 24-stündigen Exposition pro Tag führt zu einem An-

stieg des Blut-Blei-Gehalts um 1,2 µg/100 ml (CHAMBERLAIN 1975).
Der von der Europäischen Gemeinschaft festgelegte Maximalwert des Blei-Schwebestaubs in der Luft von 2 µg/Kubikmeter im Jahresmittel wird in der Bundesrepublik Deutschland nur noch in unmittelbarer Umgebung von Bleihütten (Stollberg, Nordenham), Kupferhütten (Duisburg) und Akkumulatorenfabriken (Berlin, Krautscheid) überschritten. Jedoch kann die Luft-Blei-Belastung auch in nächster Nähe von verkehrsreichen Straßen und in Auspuffhöhe der Kraftfahrzeuge deutlich darüberliegen (Jost 1984).

1.2 Allgemeine Symptome der Bleivergiftung

Eine akute Bleivergiftung bereitet im allgemeinen keine diagnostischen Schwierigkeiten. Schon die Anamnese kann zur Klärung führen, da die Erkrankten oft in bleiverarbeitenden Betrieben beschäftigt sind. Typische, jedoch leider auch unspezifische Symptome sind Müdigkeit, Inappetenz, Magendruck, Kopf- und Gliederschmerzen, Obstipation, gastrointestinale Koliken, Anämie und graublauer Bleisaum an der Gingiva (ROBBINS 1974). Ferner beobachtet man neurologische Symptome, wie Krämpfe, Reizbarkeit, Verhaltensänderungen und motorische Störungen (COHEN und AHRENS 1959).

Eine chronische Bleivergiftung dagegen kann lange Zeit verborgen bleiben. Gastrointestinale und neurologische Symptome sind hier oft nur teil- oder andeutungsweise feststellbar.

Auch Labordaten allein können zur Absicherung der Diagnose nur bedingt aussagefähig sein. So fanden COHEN und AHRENS (1959) zum Beispiel in der gleichen Untersuchung bei Kindern mit einem Blut-Bleigehalt von 20-60 µg Pb/1oo ml Blut sämtliche Symptome, bei Kindern mit einem Blut-Bleigehalt von über 80 µg Pb/100 ml Blut keine Symptome.

Einerseits treten selten alle Symptome miteinander auf und können, da sie nicht spezifisch sind, sehr schwer einer bestimmten Störung zugeordnet werden. Da andererseits auch Labordaten nicht mit der Schwere der Symptome korrelieren müssen, ist die Absicherung der Diagnose einer chronischen Bleivergiftung äußerst schwierig.

1.3 Zerebrale Symptome der Bleivergiftung

Im Gegensatz zum erwachsenen Organismus zeigen sich Schädigungen durch eine Bleivergiftung beim Neugeborenen mit einer großen Regelmäßigkeit (DAVISON und DOBBING 1966, PENTSCHEW und GARRO 1966, KRIGMAN, HOGAN et al. 1974, GOLDSTEIN et al. 1974, BROWN 1975, WINDEBANK et al. 1980, HERTZ et al. 1983). So entwickeln sich z.B. bei neugeborenen Ratten nach hohen Bleigaben nahezu regelmäßig Enzephalopathien (PENTSCHEW und GARRO 1966). Bei erwachsenen Ratten ist die Ausbildung von Enzephalopathien dosis- und expositionsabhängig.

Obwohl Ratten gegenüber Blei widerstandsfähiger sind als Kinder (PETIT und AFANO 1979), eignen sich Ratten für experimentelle Untersuchungen - vor allem während ihrer Entwicklungsphase - besonders gut, da bei bei-

den Blutbleiwerte gleicher Größenordnung zu vergleichbarer Hirnschädigung führen (WINDER et al. 1983).

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden bei Tierversuchen folgende Veränderungen im Gehirn nach zumeist hochdosierten Bleivergiftungen festgestellt:

1.3.1 Morphologische und histologische Veränderungen

1966 fanden Pentschew und Garro nach einer Verabreichung von 4% Bleicarbonat im Futter, die zu einem Blut-Blei-Spiegel von über 1000 µg/100 ml führt, im Großhirn einen Anstieg der Kapillarpermeabilität. Im Kleinhirn sahen sie eine Braunfärbung, eine Zystenbildung in den Gefäßen, eine Zunahme der Astrozyten, sowie eine Reaktion der Mikroglia und der Purkinjezellen. Alle diese Befunde wurden bestätigt, die meisten 1974 durch Untersuchungen von KRIGMAN et al.. Mit der gleichen Dosierung stellten letztere zusätzlich eine Hemmung der Gewichts- oder Größenzunahme (vgl. auch TOEWS et al. 1978), eine Abnahme der Cortexdicke, eine Dichtezunahme der Gliazellen und der Neuronen, eine Abnahme der Axonlänge und -durchmesser, sowie eine Abnahme der Synapsendichte (vgl. auch KRIGMAN et al. 1980) und der Kerngröße im Großhirn fest. Im Kleinhirn fanden sie noch eine Zunahme der Kapillarproliferation (auch bestätigt durch Goldstein et al. 1974).

PRESS entdeckte 1977 neben schon Bekanntem eine Hemmung der Synapsenbildung und eine Dickenabnahme der Molekularzellschicht im Kleinhirn. Auch er verwandte

eine sehr hohe Bleidosierung, die nach 10 Tagen zu einem Blut-Blei-Spiegel von ca. 1800 µg/100 ml führte. PETIT und ALFANO bestätigten 1979 mit fast ebenso hohen Dosen die Bleiwirkung auf die Kapillargefäße des Gehirns.

Den Hippocampus betreffend fanden LOUIS-FERDINAND et al. 1978 nach Gabe einer mittelschweren Dosis (ca. 500 µg/100 ml Blut) eine Dickenabnahme des Stratum granulosum gyri dentati. Mit einer ähnlichen Dosis sahen KIRALY und JONES 1982 eine Hemmung des Wachstums des Hippocampus und eine Abnahme der "spines" der apicalen Dendriten des Stratum pyramidale cornu ammonis.

Nach Verabreichung einer hohen Dosis ist auch die Entwicklung der Moosfasern gestört (ALFANO et al. 1982).

1.3.2 Biochemische und zytologische Veränderungen

KRIGMAN et al. fanden 1974 bei hochdosierten Versuchen mit neugeborenen Tieren Defizite an Phospholipiden, Galaktolipiden und Cholesterin, die sich bei den überlebenden Tieren während der weiteren Entwicklung jedoch normalisierten.

Bezüglich der Myelinsynthese stellten KONAT et al. 1976 fest, daß sie einschließlich der dazugehörigen Proteine stärker gestört wird als die Gesamtproteinsynthese des Gehirns.

SILBERGELD und ADLER untersuchten 1977 den Einfluß von Blei auf die Kalzium-abhängige Freisetzung von

Neurotransmittern. An peripheren cholinergen Ganglien blockierte Blei die Kalziumaufnahme, an dopaminergen Synaptosomen des Nucleus caudatus war sie jedoch gesteigert und könnte hier die Ausschüttung von Acetylcholin erhöhen.

Ebenso beeinflußt Blei in mittleren Dosen die Cholinesterasen. Die Acetylcholinesterase ist 10 Tage p.p. vermindert, nach 20 Tagen jedoch wieder normal. Die Butyrylcholinesterase ist nach 10 Tagen normal, nach 20 Tagen stark vermindert und nach 30 Tagen sind beide wieder normal (LOUIS-FERDINAND et al. 1978).

Hohe Dosen stören auch den aktiven Zuckertransport im Kapillarendothelium, die passive Diffusion dagegen steigt an (KOLBER et al. 1978). Die erleichterte Diffusion von Phenylalanin und Tyrosin ist zumindest bei erwachsenen Tieren nicht beeinflußt (HERTZ et al. 1981).

Auch eine Affinität von Blei für Mitochondrien und mitochondrale Membranen konnte nachgewiesen werden (CASTELLINO und ALOJ 1969, MOORE 1975, PARMLEY et al. 1979). Hierzu zeigte sich durch Versuche von HOLTZMAN et al. 1980 und 1982, daß die mitochondrale Atmung durch Beeinflussung der NAD-abhängigen Substrate des Zitronensäure-Zyklus gestört wird.

Auch bei einer niedrig dosierten chronischen Bleibelastung bei erwachsenen Tieren sind die Reaktionen verschiedener Enzyme im Gehirn vermindert, so z.B. die der sauren Phosphatase, der alkalischen Phosphatase, der Cytochrom-c-oxidase oder der Acetylcholinesterase (GATZKE 1980).

1.3.3 Verhaltensunterschiede

Lernen und Gedächtnis sind bei Verabreichung mittlerer Dosen an erwachsene Tiere nicht eingeschränkt (BULLOCK et al. 1966), jedoch zeigte sich bei Tieren, die vom 1. bis zum 10. Tag p.p. belastet wurden, eine Einschränkung der Lernfähigkeit, nicht dagegen bei Belastung vom 11. bis zum 20. Tag. 8 bis 10 Wochen später waren die Auswirkungen bei der 1. Gruppe immer noch vorhanden (BROWN 1975).

Das Symptom "Hyperaktivität" dagegen tritt nach DAVID (1972) nicht nach einer kurzfristigen Bleibelastung auf, sondern erst nach Kumulation des Bleis im Körper durch eine langzeitige, chronische Belastung. Nach GOVONI et al. (1979) ist dieses Symptom vermutlich bedingt durch einen Anstieg der Dopaminsynthese im Nucleus accumbens und im Cortex frontalis.

Nach LUCCHI et al. (1981) beeinflußt Blei auch die Ansprechbarkeit des einen Dopaminrezeptors (D 2) und könnte so durch die Unausgeglichenheit zwischen den beiden Rezeptortypen zu einer Hyperakitvität führen.

Während bei Tierversuchen ein Zusammenhang zwischen erhöhter Bleiresorption und Hyperaktivität oder verminderter Lernleistung als gesichert gelten kann, sind diese Symptome, vielleicht wegen der Problematik epidemiologischer Querschnittsuntersuchungen, beim Menschen schwer einer erhöhten Bleiresorption zuzuordnen (WINNEKE 1976).

Trotzdem konnten in einer neueren Untersuchung mit Kindern aus verschiedenen bleibelasteten Gebieten in Deutschland signifikante Unterschiede in der visuell-

motorischen Reproduktionsleistung, sowie geringe Intelligenzunterschiede festgestellt werden (WINNEKE 1982). In dieser Studie wurde statt des Blut-Blei-Spiegels der Zahnbleigehalt als Maß der Bleibelastung gewählt, da er auch länger zurückliegende, und kumulative Bleiexpositionen aufzeigen kann (ALTSHULLER et al. 1962, BURKITT et al. 1975, EWERS und BROCKHAUS 1976, EWERS et al. 1979, WINNEKE et al. 1982).

1.4 Orale Symptome einer Bleibelastung

Typische, wenn auch nicht immer vorhandene Symptome der akuten Bleivergiftung sind die fleckige Verfärbung der Oralmucosa und vor allem die bandförmige, blau-graue Pigmentierung der marginalen Gingiva.

Dieser "Bleisaum" entsteht durch Einlagerung von Bleisulfiden in die Histiozyten des Bindegewebes. Eine schwere Bleiintoxikation kann zu Ulzerationen der Mucosa und zur Nekrose des Alveolarknochens führen (ROBBINS 1974).

Auch im Speichel zeigen sich Veränderungen. So ist zum Beispiel der Gehalt des Speichels an Immunglobulin A (Ig A) bei Arbeitern in bleiverarbeitenden Betrieben im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant erniedrigt (EWERS et al. 1982). Da das sekretorische Ig A auch die Adhärenz oraler Mikroorganismen an das Epithel der Mundhöhle herabsetzen kann (WILLIAMS und GIBBONS 1972), könnte daraus eine erniedrigte Infektionsresistenz der Oralmucosa bei chronischen Bleivergiftungen resultieren.

Da Blei wie im Knochensystem auch in den Zahnhartsubstanzen abgelagert wird, ist der Zahnbleigehalt ein Indikator für eine langfristige und kumulative Bleibelastung (Literatur siehe oben).

Durch Analyse der einzelnen Zahnhartgewebsabschnitte ergeben sich Hinweise auf den Zeitpunkt einer Bleiexposition ("Jahresringe der Zähne"). Der Bleigehalt der inneren Schmelzschichten und des Primärdentins spiegelt eine Bleibelastung während der Zahnbildung und des Zahndurchbruchs wieder, während der Gehalt des Sekundärdentins ein Maß für eine Bleibelastung nach der funktionellen Einordnung des Zahnes darstellt. Die äußeren Schmelzschichten hingegen geben annähernd das Ausmaß der oralen Bleiaufnahme wieder, da sie Bleiionen durch Austauschreaktionen mit dem oralen Milieu einlagern. Die äußeren Schmelzschichten und das Sekundärdentin weisen im Vergleich zum Primärdentin bis zu 40-fach höhere Bleikonzentrationen auf (EWERS und BROCKHAUS 1976).

Der Bleigehalt der Zähne kann somit auch als Indikator von definierten Bleibelastungen des Nervensystems dienen.

1.5 Ziele dieser Untersuchung

In dieser Untersuchung sollen abgeklärt werden:

Der Einfluß von Blei auf die ^{3}H-Leucin-Einbauraten im Hippocampus.

Die Unterschiede der ^{3}H-Leucin-Einbauraten innerhalb 6 verschiedener Zellschichten des Hippocampus mit und

ohne Bleibelastung.

Die Unterschiede der ^{3}H-Leucin-Einbauraten in den zytoarchitektonischen Feldern des Stratum pyramidale cornu ammonis mit und ohne Bleibelastung.

1.5.1 Der Einfluß verschiedener Parameter auf die ^{3}H-Leucineinbauraten in das Gehirn

Die Aufnahme von Stoffen in das Gehirn wird mit Ausnahme einiger Gebiete wie z.B. der Area postrema, dem Corpus pineale oder der Neurohypophyse durch spezifische, anatomische Strukturanordnung in Qualität und Quantität geregelt.

Bezüglich der Blut-Liquor- (BLS) und der Liquor-Hirn-Schranke (LHS) wird die Stoffauswahl durch das Epithel des Plexus choroideus beeinflußt (SCHLOTE 1983). Das Phänomen der Blut-Hirn-Schranke (BHS) könnte durch die morphologischen Unterschiede erklärt werden, die die Endothelschicht der Hirnkapillaren gegenüber den Kapillaren in anderen Organen zeigt (CERVÓS - NAVARRO 1980).

In Arealen mit einer der beiden oben genannten Schranken werden zumindest diejenigen Aminosäuren, für die die Blut-Hirn-Schranke ein unüberwindliches Hindernis darstellt, wie z.B. Glutaminsäure, im Gehirn aus Glucose-Fragmenten synthetisiert. Andere Aminosäuren, wie z.B. Lysin, Prolin, Glutamin und Leucin, für die die Blut-Hirn-Schranke in gewissem Maße durchlässig ist, und Aminosäuren, für die keine Diffusionsbehinderung besteht, wie z.B. Methionin, Histidin und Arginin, entstammen den freien Aminosäu-

ren des Blutes.

Der Großteil der Aminosäuren hat im Gehirn eine konstante Konzentration während des Wachstums. Zwei Gruppen bilden eine Ausnahme. Glutaminsäure und seine Derivate lassen einen Anstieg erkennen, während die Hirnkonzentrationen von Phenylalanin, Alanin, Glycin, Taurin, Prolin und auch von Leucin nach der Geburt hoch sind und dann innerhalb von 2 bis 3 Wochen auf den Erwachsenenwert abfallen (AGRAWAL et al. 1966).

Auch ist die Permeabilität der B H S und damit auch die Inkorporationsrate von Leucin und auch von Lysin nach einem Anstieg der Konzentration im Blut bei neugeborenen Tieren größer als bei Erwachsenen (LAJTHA und TOTH 1961).

Es besteht jedoch keine direkte Relation zwischen Blut- und Hirnkonzentration; bei einer Erhöhung des Blutspiegels um den Faktor 8 erhöhte sich der Leucin-Spiegel im Gehirn nur um den Faktor 2, bei 52-facher Erhöhung nur um den Faktor 6 (KNAUFF et al. 1964).

Nach Versuchen von LAJTHA und TOTH (1961) wird auch ein aktiver Transportmechanismus zwischen Gehirn und Liquor, Liquor und Blut oder Gehirn und Blut vermutet. Subarachnoidal injiziertes Leucin verließ das erwachsene Gehirn, obwohl der Leucin-Spiegel des Blutes höher war als der des Gehirns. Im neugeborenen Gehirn dagegen konnte dieser Effekt nicht festgestellt werden.

Die Existenz aktiver Transportmechanismen für Aminosäuren durch die Blut-Hirn-Schranke in beiden Richtungen ist heute unbestritten, auch wenn der genaue

Mechanismus noch nicht geklärt ist (PALLADIN et al. 1977).

Bei Versuchen von GATZKE (1972) zeigte sich eine Korrelation zwischen den Leucin-Einbauraten und der Glia- und Nervenzellvolumendichte einzelner Areale. In Arealen mit niedriger Volumenzelldichte wird weniger Leucin eingebaut als in solche mit hoher Volumenzelldichte.

Desweiteren wird ^{3}H-Leucin sowohl nach einem Lauftraining (ALTMAN 1963), als auch nach einer Licht-Ton-Stimulation (HYDEN 1972) bei Ratten stark vermehrt in Nervenzellproteine des Hippocampus eingebaut.

Allgemein kann man Leucin jedoch als eine Aminosäure bezeichnen, die relativ gut ins Gehirn eindringt und deren Stoffwechsel sich als ausgesprochen empfindlich im Bezug auf pharmakologische Beeinflussung erwiesen hat (GATZKE 1975, 1977, 1978, 1980).

1.5.2 Anatomie, Histologie und Funktion der Hippocampusformation

Die Hippocampusformation besteht aus Gyrus dentatus, Cornu ammonis und Fimbria hippocampi. Sie liegt als Wulst an der medialen Fläche des Temporallappens, weitgehend überlappt vom Gyrus parahippocampalis.

Das Ammonshorn beginnt bei sämtlichen Säugetieren und beim Menschen an der Regio amygdalaris. Von hier aus zieht es dann in dorso-caudaler Richtung bis zum splenium corporis callosi, wo es in den Gyrus fasciolaris übergeht. Weiter frontalwärts verläuft das Ammonshorn am Balkenrücken stark zurückgebildet als Indusium griseum, das an der Oberfläche des Balkens bis zu seinem rostralen Ende in die Gegend der Commissura anterior zieht.

Das Ammonshorn besteht aus folgenden Schichten (CAJAL 1903):

-1. Alveus (mit überwiegend efferenten Fasern).
-2. Stratum multiforme (charakteristisch sind die multipolaren Korbzellen).
-3. Stratum pyramidale (charakteristisch sind die Pyramidenzellen, deren Basen dem Alveus zugewandt sind).
-4. Stratum radiatum (den Hauptanteil bilden die apicalen Dendriten der oben genannten Pyramidenzellen).
-5. Stratum lacunare (wird ebenso durchzogen von den oben genannten Dendriten).
-6. Stratum moleculare (dort findet sich die Masse der Endverzweigungen der oben genannten Dendriten).

Der Gyrus dentatus ist mit der Oberfläche des eingerollten Ammonshorns verschmolzen und wird durch den Sulcus hippocampi vom Gyrus parahippocampalis getrennt. In ihm unterscheidet man:

-1. Stratum moleculare (hier befinden sich die meisten Verzweigungen der Dendriten der Körnerzellen der folgenden Schicht).
-2. Stratum granulosum (enthält vorwiegend Körnerzellen, deren Axone als Moosfasern zu den Dendriten der Pyramidenzellen der Areale h 3 und h 4 des Stratum pyramidale cornu ammonis ziehen).
-3. Stratum multiforme (charakteristisch sind hier multipolare Korbzellen).

Zytoarchitektonisch gliedert sich das Stratum pyramidale in fünf Unterfelder h 1-h 5 (ROSE 1926) mit folgenden Hauptmerkmalen:

- h 1 enthält kleine Pyramidenzellen.
- h 2 zeichnet sich durch ein schmales dichtes Band großer Pyramidenzellen aus.
- h 3 enthält ein breites, lockeres Band großer Pyramidenzellen.
- h 4 hier befinden sich die Pyramidenzellen in einem noch weiter aufgelockerten Band.
- h 5 liegt im Hilus fasciae dentatae, und zeichnet sich durch eine besonders regellose Anordnung seiner Elemente aus.

Der Hippocampus wird zum Riechhirn gerechnet (CAJAL 1903, ROSE 1926, BRODAL 1969).

In der Phylogenese spielt der Hippocampus eine besondere Rolle als Bestandteil der Riechbahn.

Bei Säugetieren empfängt er auch optische, akustische, taktile und viszerale Impulse. Als Integrationsorgan beeinflußt er über seine Verbindungen mit dem Hypothalamus, den Septumkernen und dem Gyrus cinguli das viszerale, endokrine und emotionale Geschehen.

Die doppelseitige Entfernung des Hippocampus beim Menschen führt zu einem Verlust der Merkfähigkeit, bei der jedoch Erinnerungen, die vor dem Eingriff schon vorhanden waren, erhalten bleiben. Neues dagegen kann nur für Sekunden behalten werden (MEISSNER 1966).

Die Funktion des Hippocampus beim Menschen ist nicht klar zu definieren, bzw. abzugrenzen. Diese Schwierigkeit besteht trotz vielfältiger methodischer Ansätze. Zum Beispiel konnten Vergleiche morphologischer und morphometrischer Fakten und postoperativer Zustände mit klinischen Symptomen einerseits und elektrophysiologischen Ergebnissen andererseits keine endgültige und vollständige Abgrenzung der Funktion des Hippocampus bringen. Die Unklarheit leitet sich ab aus den wechselnden und in der Regel umfangreichen Funktionen des Hippocampus in der Phylogenese. Darüber hinaus bestehen zum Teil erhebliche Unterschiede in den Funktionen beim Vergleich des Menschen mit selbst ihm nahestehenden, nicht menschlichen Primaten, wie zum Beispiel den Schimpansen.

Der Hippocampus reagiert äußert sensibel auf Stoffwechselstörungen und Noxen, und stellt damit bei pharmakologischen und neuropathologischen Untersuchungen ein wichtiges Gebiet dar (FLEISCHHAUER 1958, GATZKE 1975, 1977, 1978, 1980, PETIT und ALFANO 1979, KIRALY und JONES 1982, ALFANO et al. 1982).

2. Material und Methode

2.1 Versuchsablauf

Ratten (Wistar Wn von S. IVANOVAS, KISSLEGG, F.R.G.) wurden mit Standard-Labor-Fertigfutter (Altromin 1310 gepreßt) oder mit demselben Futter, in dem zusätzlich 1,38 g Bleiacetat/kg Trockenfutter enthalten waren, gefüttert.

60 Tage nach Versuchsbeginn wurden die Tiere gepaart. Während die Bleiexposition der Muttertiere weiterhin durch das Futter erfolgte, wurden die Rattensäuglinge über die Muttermilch belastet. Nach der Entwöhnung, etwa 3 Wochen nach der Geburt, erhielten die Tiere ebenfalls das obengenannte Blei- oder Kontrollfutter.

Dieser Versuchszyklus wurde noch zweimal in gleichem Ablauf wiederholt, so daß am Ende Rattensäuglinge zur Verfügung standen, die in der dritten Generation chronisch bleibelastet waren.

Die Beimengung von 1,38 g Bleiacetat/kg Trockenfutter führt bei den Muttertieren nach 60 Tagen Belastung zu einem relativ konstanten Blut-Blei-Spiegel von 24,2 (22,3 bis 26,1) µg/100 ml Blut und nach der Geburt der Jungtiere zu einem Spiegel von 31,2 (23,2 bis 33,5) µg/100 ml Blut. Bei ihren Jungtieren wurde 16 Tage p.p. eine Blut-Blei-Konzentration von 26,6 (21,6 bis 31,6) µg Pb/100 ml Blut gemessen, nach 190 Tagen ein Spiegel von 28,5 (27,5 bis 29,5) µg/100 ml (GATZKE 1980).

10, 20, 30 oder 40 Tage nach ihrer Geburt wurden die Tiere 7 Stunden nach einer intraperitonealen Injek-

tion von 30 mCi pro Kilogramm Körpergewicht ^{3}H-Leucin (spezifische Aktivität 100 mCi/mmol, Amersham Buchler) getötet.

2.2 Histologische Aufbereitung

Die Tötung der Tiere erfolgte durch Äthernarkose, Thorakotomie und Perfusion von der linken Herzkammer aus, mit zunächst 100 Kubikzentimetern körpertemperierter Ringerlösung mit einem Liquemin^{R}-Zusatz und danach mit einer 10%-igen gepufferten Formalinlösung. Anschließend erfolgte eine Schnelleinbettung der Hirnhälften in Paraffin, dann die Anfertigung von 7 µm dicken Serienschnitten mit dem Mikrotom 1130 (Jung).

Vor der Befilmung erhielten die Schnitte eine Zwischenschicht aus Chromalaun - Gelatine (0,05 % Chromalaun und 0,5 % Gelatine). Danach wurde KODAK AR 10 Strippingfilm aus Aqua dest. aufgezogen. Nach kurzer Lufttrocknung erfolgte die Exposition in Kunststoffboxen bei +4 Grad C unter Zugabe von Kalziumclorid ($CaCl_2$) als Trocknungsmittel.

Nach einer Expositionszeit von 60 Tagen wurde gemäß den KODAK-Vorschriften entwickelt, fixiert und über die aufsteigende Alkoholreihe in Diatex eingebettet.

2.3 Gemessene Gebiete

Bei der vorliegenden Arbeit wurden folgende Schichten ausgemessen:

- Stratum multiforme cornu ammonis
- Stratum pyramidale cornu ammonis (die hier angegebenen Werte entsprechen dem Sektor h 2)
- Stratum radiatum cornu ammonis
- Stratum moleculare cornu ammonis
- Stratum moleculare gyri dentati
- Stratum granulosum gyri dentati

Im Stratum pyramidale cornu ammonis wurden darüber hinaus die Gebiete h 1 bis h 4 differenziert.

Die Untergrundaktivität wurde an geeigneten Präparaten außerhalb des Schnittes gemessen. Die Eichung des Computers erfolgte vor jeder Meßreihe mit Hilfe eines Standardpräparates.

2.4 Autoradiographie

Mit der Methode der Autoradiographie kann der Nachweis und auch die Lokalisation von radioaktiven Substanzen mit Hilfe photographischer Emulsionen erbracht werden. Nachdem RÖNTGEN 1895 die Röntgenstrahlung entdeckt hatte, untersuchte BECQUEREL schon im Jahre 1896, ob Uran in der Lage wäre, eine photographische Platte zu schwärzen (zit. nach NIKLAS und MAURER 1955).

Die Schwärzung einer photographischen Emulsion kommt dadurch zustande, daß die geladenen alpha- und beta-Teilchen der radioaktiven Elemente, sowie die von gamma-Quanten ausgelösten Sekundärelektronen die kristallinen Silberbromidmoleküle der photographischen Schicht ionisieren. Die Elektronen werden an Stellen, in denen das Gitter Unregelmäßigkeiten zeigt, festgehalten, zum Beispiel an Spuren von eingelagertem Silbersulfid. Dann wandern Silberionen zu diesen Punkten und werden neutralisiert. Durch die Entwicklung werden hier die Silberionen zu metallischem Silber reduziert, schlagen sich nieder und werden so als schwarzes Korn sichtbar.

Das bei uns verwandte Tritium ist ein Isotop des Wasserstoffes. Normalerweise wird es durch Reaktorbestrahlung von Lithium hergestellt. Tritium ist ein beta-Strahler mit 12,5 Jahren Halbwertzeit. Die beta-Strahlung ist mit einer Energie von 18,9 keV sehr niedrig und bedingt dadurch eine hohe Selbstabsorption in Präparat und Film. Diese wiederum führt zu einer relativ großen Ausbeute an Silberkörnern. Auch erreicht man mit einer weichen Strahlung ein sehr gutes Auflösungsvermögen (NIKLAS und MAURER 1955).

Die quantitative Auswertung eines Autoradiogrammes ist mit mehreren Methoden möglich.

Eine alte und heute wenig gebräuchliche Methode ist die Beobachtung der Bahn einzelner alfa- oder beta-Teilchen mit Hilfe einer kernphysikalischen Platte. Die statistische Häufigkeit der einzelnen Ursprungsorte liefert dann die gesuchte quantitative Verteilung des Radioisotops im histologischen Schnitt (NIKLAS und MAURER 1955).

Die zweite Möglichkeit ist die Einzelauszählung der Silberkörner unter dem Mikroskop, eine sehr zeitraubende und ermüdende Arbeit. Ihr Ergebnis kann durch viele Parameter verfälscht werden, so zum Beispiel durch die Beleuchtung des Umfeldes, den Ermüdungszustand des Zählers oder seine visuelle Adaption (ROGERS 1961).

Man versuchte dieses Problem durch eine technische Meßvorrichtung zu umgehen. Diese Möglichkeit bietet ein Photometer, das in ein Photomikroskop eingebaut ist und im Durchlicht die Helligkeit eines Untersuchungsareals mißt. Diese Mikrodensitometrie korreliert zumindest bis zu einer Zahl von ca. 50 Silberkörnern in einem Areal von 12 µm Durchmesser (entspricht ca. 110 Quadratmikrometer) gut mit der visuellen Zählmethode (ALTMANN 1963).

Eine Verbesserung dieser Methode bringt die Densitometrie unter Verwendung eines Auflichtmikroskops. Hier wird die an den Silberkörnern reflektierte Lichtmenge gemessen, wobei die im Durchlicht auftretenden Massenabsorptionen durch Schnitt, Film, Zwischenschicht und Objektträger entfallen. Die Korrela-

tion von gemessenen und gezählten Werten ist bis zu einer Dichte von 70 Silberkörnern /10 Quadratmikrometer linear (DÖRMER und BRINKMANN 1968).

Durch die systematische Aneinanderreihung von Einzelmeßfeldern (Scanningmethode) und Nachschaltung eines Rechners konnten dann auch quantitative Messungen einer großen Anzahl von Einzelmeßfeldern durchgeführt werden (GATZKE 1972, 1975, 1978, 1980).

Bei kompliziert aufgebauten Organen wie dem zentralen Nervensystem und einer hohen Anzahl zu differenzierender Areale sowie bei großen Untersuchungsserien ist der Datenanfall bei der Scanningmethode des Mikroskopphotometers außerordentlich hoch. Eine weitere Vereinfachung bietet da das Bildverarbeitungssystem IBAS II der Firma Kontron, 8057 Eching, bei dem unter Verwendung der TV-Densitometrie der arealspezifische Meßwert mit "einem" Wert repräsentiert werden kann.

Das heißt, bei niedriger Primärvergrößerung kann ein Areal im Auflicht (Fa. Zeiss, 7082 Oberkochen) in einem Arbeitsgang in den Rechner gegeben und dann interaktiv mit dem Monitor aufgearbeitet werden.

2.5 Das Ibas II-System

2.5.1 Systembeschreibung

Das interaktive Bildauswertungssystem IBAS II (Fa. Kontron) besteht aus folgenden Einheiten:

- Steuerrechner IBAS I (Typ: Zilog Z 80 A (4 MHz))
- Bildrechner IBAS II (Arrayprozessor)
- 2 Diskettenlaufwerken
- Tastatur (Keybord)
- S/W-Datenmonitor
- Farbmonitor
- S/W Videokamera (Siemens K30)
- Zeiss Forschungsmikroskop mit Universalauflichtausrüstung, Objektive Zeiss Epiplan Neofluar 16/0.50 und Zeiss Neofluar 100/1.25
- Drucker DP 125, Dot Impact Line Printer, Fa. OKI Electric Industry Company Ltd, Tokyo Japan.

Der Steuerrechner IBAS I ist ein Mikrocomputer mit 64 Kbyte Systemspeicher (direkt adressierbar) und 16 Kbyte Videospeicher für Grafik- und Zeichendarstellung. Er steuert mit Hilfe der IBAS II-Meßsoftware den Bildrechner IBAS II und kann beliebige Programme zur Datenaufnahme, -verwaltung und -korrektur, statistischen Bearbeitung, grafischen Darstellung und Textverarbeitung ausführen.

Der Bildrechner IBAS II ist eine speziell für die Auswertung von Grauwertbildern konstruierte Einheit, die in der Lage ist, große Datenmengen innerhalb kürzester Zeit zu verarbeiten. Er besitzt 3 Bildspeicher mit einer Kapazität von jeweils 256 Kbyte zur Aufnahme des Grauwertbildes, sowie jeweils 256 Kbit für Overlay und Parity.

Das zu bearbeitende Bild wird in 512 * 512 Bildpunkte ("pixel points") zerlegt, für jeden Bildpunkt steht ein Speicherplatz von 1 byte (entsprechend 2^8 = 256 Graustufen) zur Verfügung.

Der IBAS II-Rechner ist nur arbeitsfähig in Verbindung mit dem IBAS I-Steuerrechner und dem IBAS II-Meßprogramm.

Das IBAS II-Meßprogramm ist ein modular aufgebautes Programmpaket, das eine unter Beachtung gewisser Grundregeln beliebige Zusammenstellung verschiedener Funktionsfolgen (Menüs) ermöglicht. Für die Erstellung eines individuellen Meßprogramms sind keine Kenntnisse einer Programmiersprache erforderlich, die Auswahl der Funktionen ergibt sich aus der Fragestellung.

Der Ablauf eines Meßprogrammes sieht in einer allgemeinen Darstellung folgendermaßen aus:

a. Bildeingabe
Automatische (Scanning-Tisch) oder manuelle Eingabe des Bildes in einen der Bildspeicher über Peripheriegeräte (hier Zeiss Universal R Mikroskop und Videokamera).

b. Kalibrierung
Ausgleich geometrischer und optischer (Ausleuchtung) Verzerrungen der Bildeingabegeräte.

c. Bildverbesserung
Kann bei Bedarf z.B. zur Kontraststeigerung oder elektronischen Filterung eingesetzt werden.

d. Interaktive Funktionen
Direkter Eingriff in das Graubild durch den Untersucher zur manuellen Begrenzung von Strukturen (Kern, Zelle, Zellschicht, etc.).

e. Funktion zur Erzeugung eines Binär- bzw. Mehrphasenbildes
Automatische Trennung interessierender Bildobjekte von unwesentlichen Strukturen oder in unserem Fall Aufteilung des Meßobjektes in frei definierte Grauwertbereiche.

f. Auswahl der Meßparameter
Z.B. Fläche, Umfang, optische Dichte etc.

g. Auswertung
Messung des/der gewählten Meßparameter(s), Ausgabe auf dem Datenmonitor, Ausdruck auf dem Drucker.

2.5.2 Programmbeschreibung

Der erste Programmschritt ist die Übertragung des Bildes auf den Monitor (TVON).

Von hier aus wird das Bild im Bildspeicher 1 abgelegt (TVINP, INP 1). Nun kann das Bild mit den Edit-Funktionen verändert werden, in diesem Programm wird auf einem Digitizertablett die zu messende Schicht interaktiv umfahren und der Hintergrund ausgeblendet. Der gewählte Ausschnitt wird nun unter Zwischenschaltung des Hilfsspeichers (AUX 3) in Speicher 2 übertragen (INPUT 2). Der nächste Schritt ist die Diskriminierung des Bildes aus INPUT 2 in 8 Grautonintervalle (DISC2L). Jeder Bildpunkt, dessen Grauton innerhalb

der eingegebenen Grenzen (LEV 1-LEV 2) liegt, wird in Bildspeicher 1 (INPUT 1) rücktransferiert und binär mit höchstmöglichem Kontrast dargestellt. Der gewählte Bildausschnitt in INPUT 2 bleibt für den nächsten Meßzyklus erhalten.

Jedes der 8 Intervalle durchläuft jetzt nacheinander ein fast identisches Meßprogramm.

Als nächstes werden die einzelnen diskriminierten Grauwertbereiche durch einen mit zunehmender Helligkeit ansteigenden linearen Faktor bewertet (UPN).

Nun erfaßt der Computer die gewählten Parameter:
FAREA (Feldfläche)
REFARE (Referenzfläche)
und AREA % (Flächenprozentanteil),
und identifiziert (IDENT) vorhandene Objekte für die Messung der verschiedenen Parameter (MEASUR).
Die Meßwerte werden auf dem Monitor einzeln ausgegeben (OUTSGL).

Nach Messung aller 8 Intervalle werden die Einzelwerte addiert und ergeben die relative Aktivität der Schicht.

2.5.3 Programmbeispiel für den ersten Meßzyclus

Command	Params		Switches	Constant
1 TVON			ONLINE	
2 TVINP	INP	1		
3 EDIT	INP	1		
	OUT	2		
	AUX	3		
4 DISC2L	INP	2	BINARY	
	AUT	1		
	LEV1	1		
	LEV2	31		
5 UPN	NUPN	21		
6 FAREA	NCLS	1	SINGLE	LOW 0.00000
	MODE	2		HIGH .30E+06
7 REFARE	NCLS	1	SINGLE	LOW 0.00000
	MODE	2		HIGH .30E+06
8 AREA%	NCLS	1	SINGLE	LOW 0.00000
	MODE	2		HIGH .30E+06
9 IDENT	INP	1	8-CONN	
10 MEASUR	INP	1		
	GYRF	1		
	CHAN	1	FLD	
	MARG	0		
	SPAC	1		
11 OUTSGL			HALT	

3. Ergebnisse

3.1 ^{3}H-Leucin-Einbauraten in den verschiedenen Schichten des Ammonshorns und des Gyrus dentatus

Nach der Höhe der Einbauraten kann man drei Gruppen unterscheiden.

3.1.1 Stratum pyramidale cornu ammonis und Stratum granulosum gyri dentati (Abb.: 15, 17, 21, 27-31).

Diese beiden Schichten zeigten die höchsten Einbauraten. Sie unterschieden sich in ihrer absoluten Höhe beträchtlich von den anderen Schichten (Signifikanz $p < 0,01$). Die Aktivität im Stratum granulosum gyri dentati lag an den Tagen 20, 30 und 40 über der des Stratum pyramidale, am Tag 10 jedoch darunter.

Das Stratum pyramidale cornu ammonis zeigte am 10. Tag die höchsten Einbauraten. Sie fielen zwischen dem 10. und dem 20. Tag leicht, zwischen dem 20. und dem 30. Tag stark ab (Signifikanz $p < 0,01$) und sanken nochmals leicht zwischen dem 30. und 40. Tag. Der Kurvenverlauf des Stratum granulosum gyri dentati geht mit einer Ausnahme parallel zu dem des Stratum pyramidale cornu ammonis, er steigt zwischen dem 10. und dem 20. Tag leicht an (Signifikanz Kontrolltiere $p < 0,05$, Bleitiere keine Signifikanz).

Die Kurven der Bleitiere verlaufen parallel und nur geringfügig unter denen der Kontrolltiere.

3.1.2 Stratum multiforme cornu ammonis und Stratum moleculare gyri dentati (Abb.: 15, 16, 20, 27-31).

Diese beiden Schichten bilden die zweite Gruppe. Die absolute Höhe ihres ^{3}H-Leucin-Einbaus liegt beträchtlich unter der der beiden oben genannten Schichten und nur wenig über der der dritten Gruppe.

Das Stratum moleculare gyri dentati zeigte geringfügig höhere Einbauraten als das Stratum multiforme cornu ammonis. Die Kurven beider Schichten verlaufen annähernd parallel zu jener des Stratum pyramidale cornu ammonis: Leichter Abfall zwischen dem 10. und 20. Tag, starker Abfall zwischen dem 20. und 30. Tag (Signifikanz $p < 0,01$) und leichter Abfall zwischen dem 30. und 40. Tag.

Die ^{3}H-Leucin-Aktivität der Bleitiere lag wiederum nur geringfügig unter der der Kontrolltiere. Auffällig war hier jedoch beim Stratum multiforme cornu ammonis, daß der Kurvenverlauf zwischen dem 10. Tag und dem 20. Tag fast keinen Abfall zeigte, zwischen dem 30. Tag und dem 40. Tag jedoch einen stärkeren als der der Kontrolltiere.

3.1.3 Stratum radiatum cornu ammonis und Stratum moleculare cornu ammonis (Abb.: 15, 18, 19, 27-31).

In dieser dritten Gruppe zeigte das Stratum radiatum eine geringfügig höhere Aktivität als das Stratum moleculare cornu ammonis.

Auch hier ergab sich wieder der gleiche Verlauf der Werte mit dem starken Abfall zwischen dem 20. und dem 30. Tag, jedoch konnte zwischen dem 30. und 40. Tag kein Abfall festgestellt werden.

Die Einbauraten der Bleitiere unterschieden sich wiederum kaum von denen der Kontrolltiere. Die Werte zeigen einen kleineren Abfall zwischen dem 10. und 20. Tag, liegen am 20. und 30. Tag über den Werten der Kontrolltiere und fallen zwischen dem 30. und 40. Tag stärker ab.

3.2 ^{3}H-Leucin-Einbauraten in den verschiedenen Arealen des Stratum pyramidale cornu ammonis (Abb.: 22-26, 32-36).

In allen vier Arealen des Stratum pyramidale cornu ammonis zeigte die Kurve der ^{3}H-Leucineinbauraten das gleiche Bild wie in allen anderen Schichten des Ammonshorns:

Leichter Abfall zwischen dem 10. und dem 20. Tag, starker Abfall zwischen dem 20. und dem 30. Tag und leichter Abfall zwischen dem 30. und dem 40. Tag.

Die Werte der Areale h 1 und h 2, sowohl die der Blei-, als auch die der Kontrolltiere, lagen ohne signifikante Unterschiede in gleicher Höhe.

Auffällig ist die Diskrepanz in der Höhe der ^{3}H-Leucineinbauraten zwischen Kontroll- und Bleitieren in den Arealen h 3 und h 4 (Signifikanz $p < 0,1$). Während die Einbauraten der Kontrolltiere hier höher waren als die sämtlicher anderer gemessener Schich-

ten, lagen die der Bleitiere in Höhe der Einbauraten der Areale h 1 und h 2.

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Die ^{3}H-Leucineinbauraten der Bleitiere unterscheiden sich nicht signifikant von denen der Kontrolltiere, mit Ausnahme derer der Areale h 3 und h 4 des Stratum pyramidale cornu ammonis (Signifikanz $p < 0,1$).

2. Obwohl die Normaltiere gegenüber den Bleitieren kaum Unterschiede zeigten, ergaben sich sehr differenzierte Änderungen der ^{3}H-Leucineinbauraten zwischen dem 10. und dem 40. Lebenstag. In fast allen Schichten des Hippocampus, in allen Arealen des Stratum pyramidale cornu ammonis und bei allen Versuchstieren erniedrigen sich die ^{3}H-Leucineinbauraten zwischen dem 10. und dem 20. Tag leicht, zwischen dem 20. und dem 30. Tag stark (Signifikanz $p < 0,01$) und zwischen dem 30. und dem 40. Tag noch einmal leicht.

   Eine Ausnahme bildet lediglich das Stratum granulosum gyri dentati, hier stiegen die Einbauraten zwischen dem 10. und dem 20. Tag an (Kontrolltiere Signifikanz $p < 0,05$, Bleitiere keine Signifikanz).

3. Der Quotient "Schicht mit niederen ^{3}H-Leucineinbauraten durch Schicht mit hohen ^{3}H-Leucineinbauraten" verkleinerte sich im Verlauf über die Versuchstage (Signifikanz $p < 0,01$).

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

Der angestrebte Blut-Blei-Wert der Tiere lag bei 30 µg Pb/100 ml Blut. Er wird erreicht durch einen Futterzusatz von 1,38 g Bleiacetat/kg Trockenfutter (GATZKE 1980). Die zuständige Kommission der Europäischen Gemeinschaft gibt zur Zeit 20 µg Pb/100 ml Blut als höchste, nicht schädigende Konzentration an.

Die Tötungszeit 7 Stunden nach der intraperitonealen Injektion des ^{3}H-Leucins wurde gewählt, da sich hier die Werte der Kurve der ^{3}H-Leucineinbauraten in ihrem zeitlichen Ablauf nur noch geringfügig ändern. Sie befinden sich zu diesem Zeitpunkt in der asymptotischen Annäherungsphase an ihren absoluten Höchstwert, so daß Fehlermöglichkeiten durch den Todeszeitpunkt praktisch zu vernachlässigen sind. Da die Einbauraten innerhalb der ersten Stunden nach der Injektion extrem schnell ansteigen, hätten hier auch geringfügige Verschiebungen des Todeszeitpunktes und des Fixierungsbeginns zu erheblichen Veränderungen der Einbauraten geführt.

Formalin wurde als Fixierungsmittel gewählt, da es ein Minimum an Proteinverlust verursacht (MERRIAM 1957), da es im Gegensatz zu Glutardialdehyd fast keine Bindung von Leucin an Serumalbumin bewirkt (PETERS und ASHLEY 1967) und weil es weniger Probleme bei der histologischen Aufbereitung der Organe verursacht.

Dringend notwendig ist die Aufbringung einer Schutzschicht zwischen Schnitt und Film, um die photo-

graphische Schicht vor Einwirkungen des Schnitts und den Schnitt vor Einwirkungen des Entwicklers zu schützen. Dazu eignet sich eine Schicht aus Chromalaun-Gelatine mit 0,05 % Chromalaun und 0,5 % Gelatine (BOYD und BOARD 1949, ODEBLAD 1952, MEYER-ARENDT 1962).

Der AR 10 Strippingfilm wurde aus mehreren Gründen gewählt. Eine zwingende Voraussetzung für die semiautomatische Auswertung der Autoradiographien im Auflicht ist eine möglichst glatte Oberfläche der Photoemulsion. Bei der Verwendung von Strippingfilmen nach der Methode von PELC (1947) werden die bei der Dippingmethode auftretenden zusätzlichen Fehlermöglichkeiten wie vermehrte Streuung des Auflichts an der unregelmäßigen Oberfläche und die schwierigere Festlegung der Focussierungsebene weitestgehend vermieden. Daneben hat die Stripping-Methode den Vorteil der konstanten Schichtstärke (BISCONTE 1979) und sie verfügt über das größte Auflösungsvermögen (NIKLAS und MAURER 1955).

Die Auswertung der Autoradiogramme mit Hilfe der Auflichtphotometrie ist eine schon lange anerkannte Methode (ROGERS 1961, ALTMAN 1963, ALTMAN und DAS 1964, DÖRMER 1966, DÖRMER et al. 1968, GATZKE 1972, 1975, 1978, 1980).

Wie die vorliegende Arbeit zeigt, reduziert der Einsatz eines Bildanalysesystems mit integriertem Computer den Arbeitsaufwand erheblich. Dies resultiert beispielsweise auch aus der Möglichkeit, ein bestimmtes Areal mit Hilfe des Overlays in seiner gesamten Ausdehnung zu erfassen und mit nur einem Meßwert zu repräsentieren. Während bei der Scanning-

Methode bei niedriger Vergrößerung das Areal eingestellt wird, und dann bei hoher Vergrößerung innerhalb eines Areals gemessen werden muß, kann hier in einem Arbeitsgang der zu messende Ausschnitt festgelegt und gemessen werden.

Quantitativ-morphologische Arbeiten, insbesondere des zentralen Nervensystems, sind in der Regel mit einem hohen Datenanfall verbunden. Das direkte, interaktive Arbeiten mit dem Rechner bietet die Möglichkeit einer erheblichen Datenreduzierung (PRENSKI 1971, DIEMER 1982).

Für die Photometermethode in Verbindung mit einem Auflichtmikroskop und dem KODAK AR 10 Strippingfilm wurde eine weitgehend lineare Beziehung zwischen der Silberkorndichte und dem remittierten Auf- und Streulicht gefunden (ROGERS 1961, DÖRMER 1966, GATZKE 1972). Eine solche lineare Beziehung ließ sich auch für das IBAS II-Bildanalysesystem erarbeiten (siehe Abb. 1).

Bei dieser Untersuchung des Hippocampus wurden pro Versuchstier 10 Schnitte ausgewertet, pro Versuchsblock je 3 Kontroll- und 3 Bleitiere. Bei insgesamt 24 Tieren, 10 Schnitten pro Tier, 10 Messungen pro Schnitt und 8-facher Diskriminierung standen zuletzt 19.200 Werte zur Verfügung.

Eine weitere Erhöhung der gemessenen Schnitte pro Tier hätte keine wesentliche Verbesserung der Ergebnisse erbracht (siehe Abb. 2).

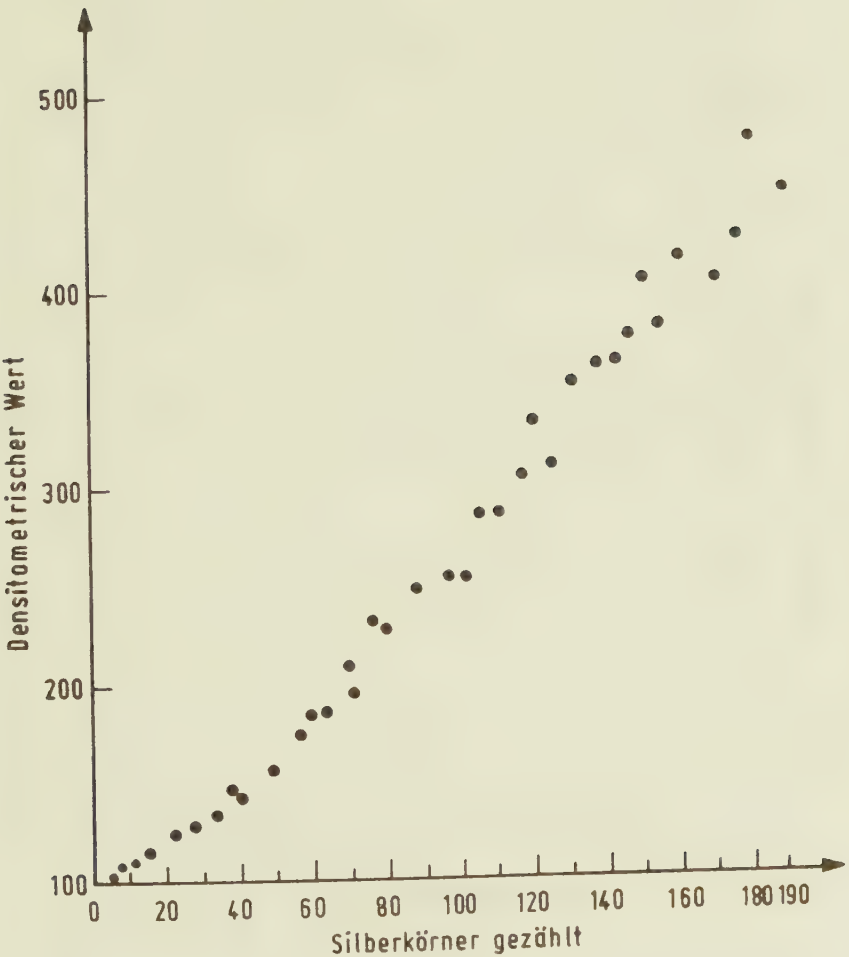

Abb. 1 y-Achse: Densitometrischer Wert (IBAS)
x-Achse: Anzahl der Silberkörner (gezählt)

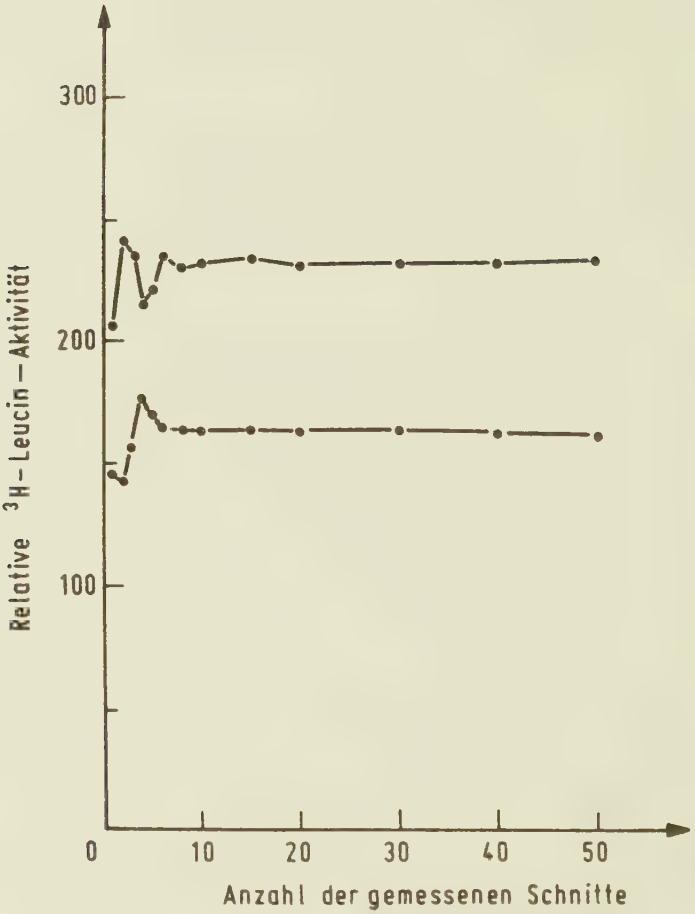

Abb. 2 Beziehung zwischen der Zahl der gemessenen Schnitte und dem densitometrischen Mittelwert.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Phylogenetisch gehört der Hippocampus als Teil des Archipalliums zu den ältesten Teilen des Gehirns. Im Laufe der Evolution entwickelte sich das Archipallium nach dem Hirnstamm, den Basalganglien und den thalamischen Regionen. Die letztgenannten Gebiete beinhalten im wesentlichen reflexgebundene Regelkreise zur Bewältigung vitaler Funktionen, welche überwiegend angeboren sind. Die Entstehung des Hippocampus ermöglicht den Säugetieren eine gewisse Anpassung an die herrschende Umgebung.

Erst die Entwicklung des Neocortex ermöglichte ein die Reflexe kontrollierendes Verhalten mit besseren Anpassungsmöglichkeiten an die Umgebung und eine schnellere Realisierung von Überlebungsmöglichkeiten.

Ontogenetisch zeigt der Hippocampus, ausgehend von seiner Phylogenese, zumindest bei der Ratte, eine relative Verspätung in der Reifung.

ALTMAN und DAS (1965) fanden bei autoradiographischen und histologischen Untersuchungen, daß die Granulazellen des Stratum granulosum gyri dentati bei der Ratte vorwiegend nach der Geburt und bis zu einem Alter von 8 Monaten entstehen. Ca. 15 % dieser Zellen werden praenatal gebildet, 72 % entstehen während der ersten 16 Tage p.p. und nur 13 % danach (ALTMAN und BAYER 1975).

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen nicht nur die Befunde von ALTMAN und BAYER. Die Erhöhung der ^{3}H-Leucineinbauraten im Stratum granulosum gyri dentati zwischen dem 10. und dem 20. Tag p.p. ist offenkundig

auch begründet durch die von den genannten Autoren beschriebene Neubildung von Zellen in dieser Schicht.

Wird diese postnatale Neurogenese experimentell verhindert, zeigen die Versuchstiere eine ähnliche Verhaltenssymptomatik wie nach Zerstörung des gesamten Hippocampus (BAYER et al. 1973).

ALFANO et al. konnten bei bleibelasteten Ratten am 25. Tag p.p. auch eine Verringerung der Länge der Moosfasern (Axone der Granulazellen des Stratum granulosum gyri dentati, die zu den Dendriten der Pyramidenzellen in den Arealen h 3 und h 4 ziehen) und der Gesamtlänge des Gyrus dentatus feststellen. Die Ratten wurden p.p. über die Muttermilch mit hohen Bleidosen belastet (Blut-Blei-Spiegel ca. 1000 µg/100 ml). Bei den chronisch bleibelasteten Tieren in dieser Untersuchung konnte - im Gegensatz zu den Kontrolltieren - keine signifikante Erhöhung der ^{3}H-Leucineinbauraten im Stratum granulosum gyri dentati zwischen dem 10. und 20. Tag p.p. nachgewiesen werden.

Die Lernfähigkeit der Ratte bei bestimmten Tests ist an die Ausbildung des Gyrus dentatus gebunden. DOUGLAS (1975) benutzte einen Versuchsablauf, bei dem es darauf ankam, die Gefangennahme in einem bestimmten Käfig zu vermeiden. Diese Fähigkeit entwickelt sich bei der Ratte in der Regel erst nach 28 Tagen.

Dagegen fanden DRAVID, HIMWICH und DAVIS 1965 bei Versuchen mit Hunden, die auch relativ unreif geboren werden, jedoch reifer sind als neugeborene Ratten (DAVISON und DOBBING 1966), daß die Aminosäurenzusammensetzung des Hippocampus bei der Geburt derjenigen

des erwachsenen Organismus näher kommt, als dies in irgendeiner anderen Hirnregion der Fall ist.

AGRAWAL et al. stellten 1966 eine Verringerung der Konzentration an freiem Leucin innerhalb von 21 Tagen p.p. von 0,27 auf 0,08 µmol/g Hirn-Frischgewicht fest. Ursache für diese Erniedrigung könnte ein aktiver Transport von Leucin aus dem Gehirn ins Blut sein, oder aber ein vermehrter Einbau von Leucin in neugebildete Hirnsubstanz (HIMWICH und AGRAWAL 1969).

Ein aktiver Transportmechanismus für Leucin aus dem Gehirn konnte jedoch bei Jungtieren im Gegensatz zu Erwachsenen nicht gefunden werden (LAJTHA und TOTH 1961).

Für den Einbau von Leucin in Hirnproteine während der ersten 20 Tage p.p. sprechen dagegen mehrere Befunde, so z.B. die postnatale Neurogenese (ALTMAN und DAS 1965), der starke Anstieg der Kapillarlängen und ihrer Verzweigungsdichte zwischen dem 5. und dem 20. Tag (BÄR und WOLFF 1973), die Neubildung von Markscheiden mit einem Maximum zwischen dem 10. und dem 21. Tag (DAVISON und DOBBING 1966) und auch die Befunde der vorliegenden Arbeit.

Die zwischen dem 20. und dem 30. Tag p.p. in der vorliegenden Untersuchung beobachtete - im Gegensatz zu den Höchstwerten der oben genannten Periode - Erniedrigung der ^{3}H-Leucineinbauraten (Signifikanz $p < 0,01$) steht in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen der oben zitierten Arbeiten, nach welchen nach dem 20. Tag p.p. die Bildung von Hirnsubstanz bei der Ratte im allgemeinen zum größten Teil abgeschlossen ist.

Während der ersten Entwicklungsphase des Gehirns nimmt die Proteinkonzentration mit dem Hirngewicht ständigt zu. Der Leucinanteil der Proteinfraktion der grauen Substanz ist höher als der der weißen. Wegen der fortlaufenden postembryonalen Neubildung von Markscheiden (Proteinanteil) nimmt jedoch der Leucinanteil der weißen Substanz bis zum Abschluß der Myelogenese ständig zu (Palladin et al. 1977).

GATZKE konnte in mehreren Arbeiten (1972, 1975, 1978 und 1980) eine Korrelation zwischen der Volumenzelldichte der Nerven- und Gliazellen und den ^{3}H-Leucineinbauraten nachweisen. Hirnareale mit niedriger Volumenzelldichte, wie zum Beispiel reine Fasergebiete, bzw. Gebiete mit hohem Neuropilanteil, zeigten geringere ^{3}H-Leucineinbauraten als Areale mit hoher Volumenzelldichte.

Durch Bildung des Quotienten "Region mit hohen ^{3}H-Leucineinbauraten durch Region mit niederen ^{3}H-Leucineinbauraten" konnte man in der vorliegenden Arbeit eine relative Erhöhung der ^{3}H-Leucineinbauraten in Schichten mit hohem Neuropilanteil im Verlauf über die Versuchstage feststellen (Signifikanz $p < 0,01$). Auch dieser Befund steht in guter Übereinstimmung mit den oben zitierten Arbeiten.

Die Auswirkungen von Blei sind von mehreren Parametern abhängig, vor allem von der Dosishöhe, der Expositionsdauer, dem Alter und der Art des Bleis. Nach einer akuten Bleibelastung fanden neben anderen GOLDSTEIN et al. (1974) eine lineare Beziehung zwischen der Blut-Bleikonzentration und dem Hirn-Bleispiegel, eine Blut-Hirn-Schranke (BHS) besteht für Blei offenbar also nicht.

Im Gegensatz dazu folgern STUMPF et al. (1980) aus ihren Untersuchungen, daß eine BHS mit Ausnahme der circumventrikulären Organe für Blei existiert.

Sie injizierten 10 Tage alten Ratten einmalig 2 ml einer Bleinitratlösung (ph 7,4) mit radioaktiv markiertem Blei (Aktivität 1 µCi/g) intraperitoneal. Eine halbe Stunde, zwei, 24, oder 72 Stunden danach wurden die Tiere getötet. Die Auswertung erfolgte autoradiographisch. Radioaktivität fand sich in Kapillarendothelzellen, Gliazellen, Meningealzellen, im Epithel des Plexus choroideus, in einigen Bereichen der Ventrikel, in Ependymzellen und in den circumventriculären Organen. Verhältnismäßig wenig Radioaktivität fanden sie im Neuropil und generell keine in Neuronen. Diese Befunde sprechen gegen eine direkte Giftwirkung von Blei auf das Gehirn, sondern implizieren eine indirekte Schädigung durch Beeinflussung der BHS, der BLS und der LHS.

Blei verändert, auch in niederen Dosen verabreicht, die Durchlässigkeit der BHS für andere Substanzen.

So zeigen chronisch bleibelastete Rattensäuglinge nach einer intravenösen Injektion von 0,5 ml einer 1%-igen Trypanblaulösung nach 12 bis 24 Stunden in der weißen Substanz des Cortex, im Corpus striatum und im Lobus occipitalis eine intensive Blaufärbung, die ohne vorangegangene Schädigung nur in Gebieten ohne BHS existieren dürfte, wie zum Beispiel im Corpus pineale, in der Area postrema oder in der Neurohypophyse (PENTSCHEW und GARRO 1966). Eine Beeinträchtigung der BHS durch Blei bei Rattensäuglingen und Jungtieren beobachteten auch GOLDSTEIN et al. (1974) und KRIGMAN et al. (1974).

Keine Veränderung der BHS fanden BOULDIN und KRIGMAN (1975) bei erwachsenen Meerschweinchen in Verbindung mit hohen Bleidosen, und HERTZ et al. (1981) bei niedrigdosierten Versuchen mit erwachsenen Ratten.

Jedoch lassen sich auch bei erwachsenen Ratten bei niedriger Dosierung der Bleibelastung (Blut-Blei-Wert ca. 30 µg/100 ml) Veränderungen an der BHS vermuten (GATZKE 1980).

Nach einer intraperitonealen Injektion von markiertem Leucin wurden bei bleibelasteten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren unterschiedliche Einbauraten im Hippocampus gefunden. In Schichten mit niederer Volumenzelldichte waren die ^{3}H-Leucineinbauraten der Bleitiere eine Stunde nach der Injektion stark erhöht, nach 7 Stunden ähnlich, nach 24 Stunden leicht erhöht und nach 48 Stunden leicht vermindert.

Bei Schichten mit hoher Volumenzelldichte, die nach einer Stunde schon hohe Einbauraten aufweisen, zeigten sich ähnliche Veränderungen, jedoch in geringerem Ausmaß.

Dieser Befund deutet darauf hin, daß Blei die Durchlaufgeschwindigkeit von ^{3}H-Leucin durch die verschiedenen Kompartimente der BHS verändert.

Der wachsende Organismus ist jedoch auch befähigt, eine gewisse Resistenz gegen Blei zu entwickeln und schon entstandene Schäden zu kompensieren (TOEWS et al. 1978, WINDEBANK et al. 1980).

Nach akuten Vergiftungen mit 1 mg Pb/g Körpergewicht/Tag, einer sehr hohen Dosis, entwickelten 5

Tage alte Ratten eine Enzephalopathie. Die Kapillarendothelzellen zeigten unregelmäßig verteilte Kerne, Schwellungen und Vakuolenbildung. Wurde die Bleibelastung 20 Tage lang weitergeführt, verschwanden die Zeichen der Enzephalopathie und die Kapillaren zeigten keine morphologischen Veränderungen mehr (TOEWS et al. 1978).

Windebank et al. (1980) fanden nach chronischer, hochdosierter Bleibelastung einen Abfall der Bleikonzentration im Gehirn nach 3 und 5 Monaten.

Sie vermuten die Entwicklung eines aktiven Transportmechanismus aus dem Gehirn, auch, da sie zum gleichen Zeitpunkt eine Remyelinisierung feststellten (zum Einfluß von Blei auf die Myelinisierung siehe KRIGMAN et al. 1974).

Das Neocerebellum als phylogenetisch junges Organ und bei der Geburt noch sehr unreif, entwickelt bei gleicher Gewebe-Bleikonzentration erst viel später eine Resistenz als das Großhirn (HOLTZMAN 1982).

Schädigungen durch Blei äußern sich im Hippocampus in besonderem Maße. In den Arealen h 4 und h 5 beschrieb PENTSCHEW 1965 sogar Neuronophagien.

Doch auch morphologische und funktionelle Studien mit niederen Dosen deuten auf spezifische Reaktionen des Hippocampus auf Blei hin (WINDER et al. 1983).

Der Hippocampus erhält direkte Afferenzen nur von dem mittleren Septumkern, dem diagonalen Band und über die Commissura hippocampalis anterior und posterior

vom Hippocampus der Gegenseite.

Indirekte Afferenzen erhält er über das Subiculum von der lateralen Fläche des entorhinalen Cortex und von der medialen Fläche derselben Area über den Alveus.

Seine Efferenzen aus h 1 und h 2 ziehen über den dorsalen Fornix zum Subiculum. Von hier aus ziehen Fasern zum Nucleus supraopticus (ANDERSEN et al. 1972). Die Neuriten aus h 3, h 4 und h 5 gelangen über die Fimbria zum lateralen Septumkern, zum diagonalen Band und in die Regio praeoptica (HAMILTON 1976). Die unterschiedliche Richtung der Efferenzen von h 1, h 2, und h 3, h 4, h 5 läßt unterschiedliche Aufgaben dieser beiden Gruppen möglich erscheinen (ANDERSEN et al. 1972).

Vinogradova (1975) sieht das limbische System als zwei große, untereinander durch die Schaffer' schen Kollateralen (von h 3 nach h 1) verbundene Kreisbahnen.

Die Hauptkreisbahn nennt er "informational circuit". Dieses System besteht aus Area h 1, Mamillarkörper, Nucleus anterior des Thalamus, Cingulum und entorhinaler Cortex.

Das Corpus mamillare hat eine mächtige Verbindung zum vorderen Thalamus, den Tractus mamillothalamicus. Hierdurch ist eine konstante Zugriffsmöglichkeit der Areale h 1 und h 2 auf nahezu alle vegetativen Funktionen gegeben (GATZKE 1984, persönliche Mitteilung).

Die zweite Kreisbahn, der "regulatory circuit" (h 3, h 4, lateraler Septumkern, Hypothalamus, Formatio reticularis, medialer Septumkern), verbindet über rückläufige Bahnen Strukturen miteinander, die den Neocortex kontrollieren.

Zusätzlich ist diese zweite Kreisbahn mit einem "emotionalen" System (Corpus amygdaloideum-Hypothalamus) verbunden, durch das das regulatorische System durch neuronale und viszerohormonale Einflüsse während emotionaler Zustände erregt oder gedämpft werden kann.

Die Felder h 1, h 2 und h 3, h 4 unterscheiden sich auch in ihrer Chemoarchitektonik (FLEISCHHAUER 1958, ORTMANN 1961, OTSUKA und KAWAMOTO 1964, 1966) und ihrer Reaktion auf pharmakologische Beeinflussung (GATZKE 1978).

In der vorliegenden Arbeit zeigten die Areale h 3 und h 4 an allen Versuchstagen eine deutlich höhere ^{3}H-Leucineinbaurate als die Areale h 1 und h 2.

Und nur in den Arealen h 3 und h 4 des Stratum pyramidale cornu ammonis unterschieden sich die ^{3}H-Leucineinbauraten der Bleitiere signifikant ($p < 0,1$) von denen der Kontrolltiere.

Beim Versuch, die vorliegenden Ergebnisse einzuordnen, fällt zunächst auf, daß sie in der Gesamtheit nicht den Erwartungen der Arbeitshypothese entsprechen.

Da bei erwachsenen Tieren bleibende Schäden festzustellen sind, wenn, wie in den vorliegenden Versuchen, sowohl die Muttertiere als auch die Jungtiere durchgehend belastet wurden, ging die Arbeitshypothese davon aus, daß während der frühen Entwicklungsstadien (10. bis 40. Tag p.p.) eine deutliche Beeinflussung der ^{3}H-Leucineinbauraten zu finden sein müßte.

Dies ist offenkundig überwiegend nicht der Fall. In diesem Zusammenhang muß jedoch erwähnt werden, daß dennoch die Möglichkeit einer mehr oder weniger schweren Beeinträchtigung besteht, daß diese aber durch bisher unbekannte Mechanismen verdeckt wird.

Weiterhin zeigen die Versuche, daß offenbar Funktionsunterschiede bestehen zwischen den Feldern h 1, h 2 einerseits und h 3, h 4, h 5 andererseits. Da diese Ergebnisse frühere Untersuchungen über pharmakologische und biochemisch-pathologische Versuche (siehe oben) bestätigen, besteht das dringende Bedürfnis, diese besondere Reaktionsweise der Felder des Stratum pyramidale cornu ammonis durch weitere systematische Untersuchungen zu definieren.

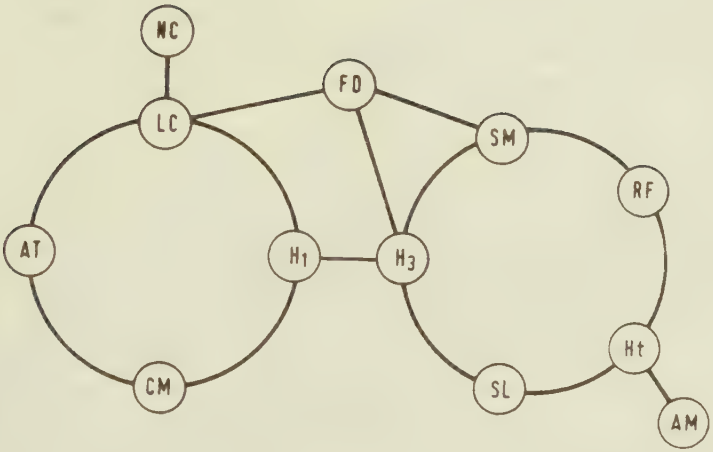

Abb. 3: Schematische Darstellung einiger Kernverbindungen im limbischen System. In Anlehnung an O. S. VINOGRADOVA (1975).
H_1 und H_3, Felder des Stratum pyramidale cornu ammonis; CM, Ccorpus mammillare; AT, Nucleus anterior thalami; LC, limbischer Cortex; NC, Neocortex; SM, SL, Nuclei septi mediales und laterales; RF, Formatio reticularis; Ht, Hypothalamus; AM, Corpus amygdaloidum; FD, Fascia dentata.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurden chronisch bleibelastete Ratten (Blut-Blei-Spiegel ca. 30 µg/100 ml) mit Kontrolltieren hinsichtlich ihrer ^{3}H-Leucineinbauraten in der Hippocampusformation 10, 20, 30 und 40 Tage p.p. verglichen. 20 µg Pb/100 ml Blut wird zur Zeit als höchste, nicht schädigende Konzentration von der zuständigen Kommission der Europäischen Gemeinschaft angegeben.

Nur in den Arealen h 3 und h 4 des Stratum pyramidale cornu ammonis unterschieden sich die ^{3}H-Leucineinbauraten der Bleitiere signifikant von denen der Kontrolltiere.

Diese Areale unterscheiden sich von den Arealen h 1 und h 2 auch in ihren Beziehungen zu anderen Hirnstrukturen (VINOGRADOVA 1975, HAMILTON 1976), ihrer Chemoarchitektonik (FLEISCHHAUER 1958, ORTMANN 1961, OTUSKA und KAWAMOTO 1964, 1966) und ihrer Reaktion auf pharmakologische Beeinflussung (GATZKE 1978).

Die Erhöhung der ^{3}H-Leucineinbauraten im Stratum granulosum gyri dentati zwischen dem 10. und 20. Tag, die Verringerung der ^{3}H-Leucineinbauraten im Hippocampus zwischen dem 20. und dem 30. Tag p.p., die relative Erhöhung der Einbauraten in Schichten mit hohem Neuropilanteil im Vergleich zu Schichten mit hohem Zellanteil, sowie die unterschiedliche Höhe der Einbauraten in den verschiedenen Schichten des Hippocampus stehen in guter Übereinstimmung mit den Arbeiten von ALTMAN und DAS 1965, DAVISON und DOBBING 1966, BÄR und WOLFF 1973, ALTMAN und BAYER 1975, PALLADIN 1977 und GATZKE 1972, 1975, 1978 und 1980.

6. Abbildungen

Abb. 4: Cornu ammonis und Gyrus dentatus.
Aus GOLGI, C: Untersuchungen über den feineren Bau des zentralen und peripheren Nervensystems. Fischer, Jena (1884).

Abb. 5:

Abb. 5: Rattenhirn, Saggitalschnitt.
Ungefärbtes Autoradiogramm.
Vergrößerung: 13-fach

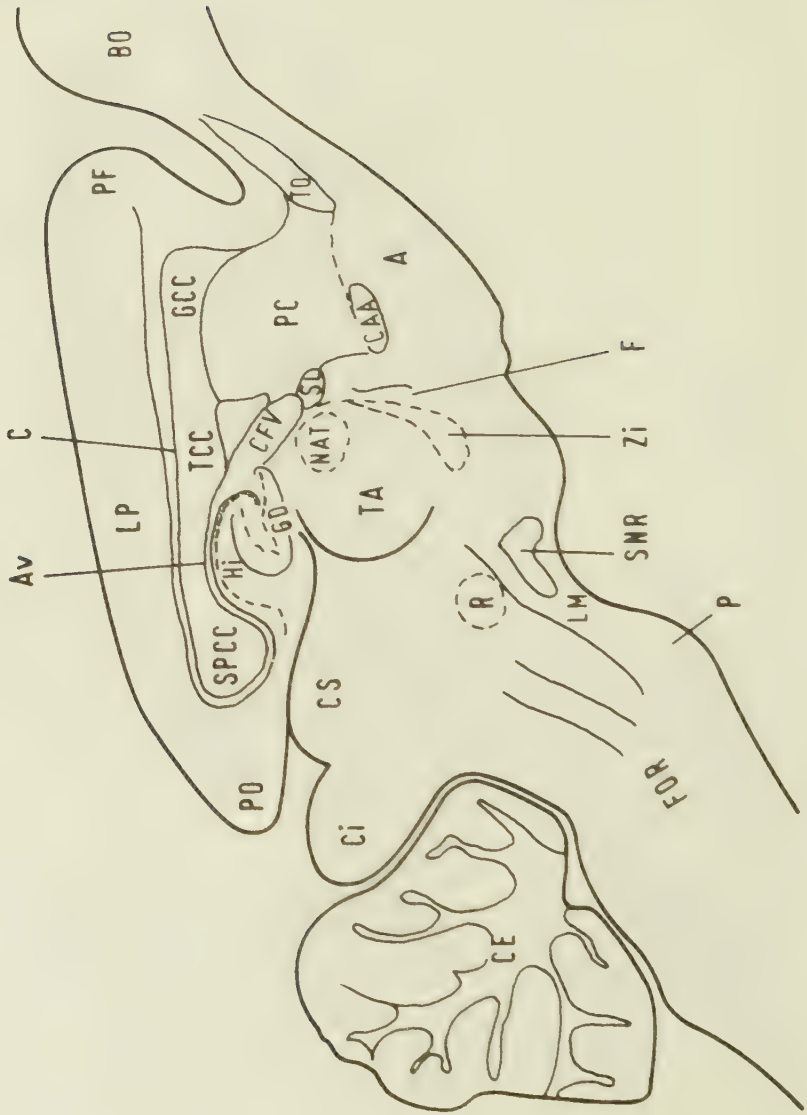
BO
PF
TO
A
GCC
PC
CAA
C
F
Av
LP
TCC
CFV
SD
(NAT)
Zi
Hi
GD
TA
SNR
(R)
LM
P
SPCC
CS
PO
Ci
CE
FOR

Abb. 6:

Abb. 6. Umzeichnung von Abb. 5

A	Nucleus accumbens
Av	Alveus
BO	Bulbus olfactorius
CAA	Commissura anterior
C	Corpus callosum
CE	Cerebellum
CFV	Commissura fornicis ventralis
Ci	Colliculus inferior
Cs	Colliculus superior
F	Fornix
FOR	Formatio reticularis
GCC	Genu corporis callosi
GD	Gyrus dentatus
Hi	Hippocampus
LM	Lemniscus medialis
LP	Lobus parietalis
NAT	Nucleus anterior thalami
P	Pons
PC	Nucleus putamocaudatus
PF	Polus frontalis
PO	Polus occipitalis
R	Nucleus ruber
SL	Septum laterale
SNR	Substantia nigra, zona reticulata
SPCC	Splenium corporis callosi
TA	Thalamus
TCC	Truncus corporis callosi
TO	Tractus olfactorius
Zi	Zona incerta

Abb. 7:

Abb. 7: Ungefärbtes Autoradiogramm des Cornu ammonis und des Gyrus dentatus. Vergrößerung: 80-fach.
1 = Stratum multiforme cornu ammonis
2 = Stratum pyramidale cornu ammonis
3 = Stratum radiatum cornu ammonis
4 = Stratum moleculare cornu ammonis
5 = Stratum moleculare gyri dentati
6 = Stratum granulosum gyri dentati
h 1 bis h 5: Felder des Stratum pyramidale cornu ammonis.
Weibliche Ratten wurden 7 Stunden nach einer intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Kodak Strippingfilm AR 10.

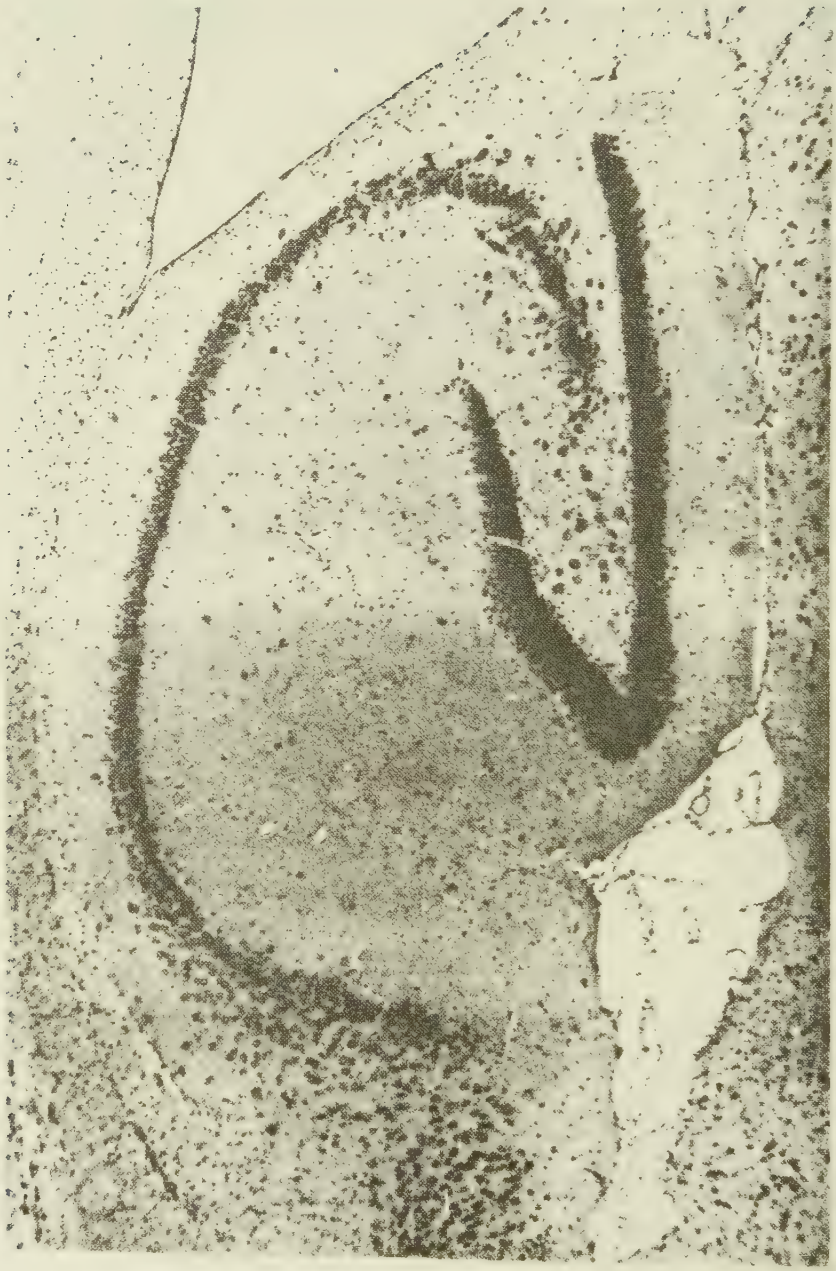

Abb. 8:

Abb. 8: Cornu ammonis und gyrus dentatus.
Kresylechtviolett-Färbung
Vergrößerung: 80-fach

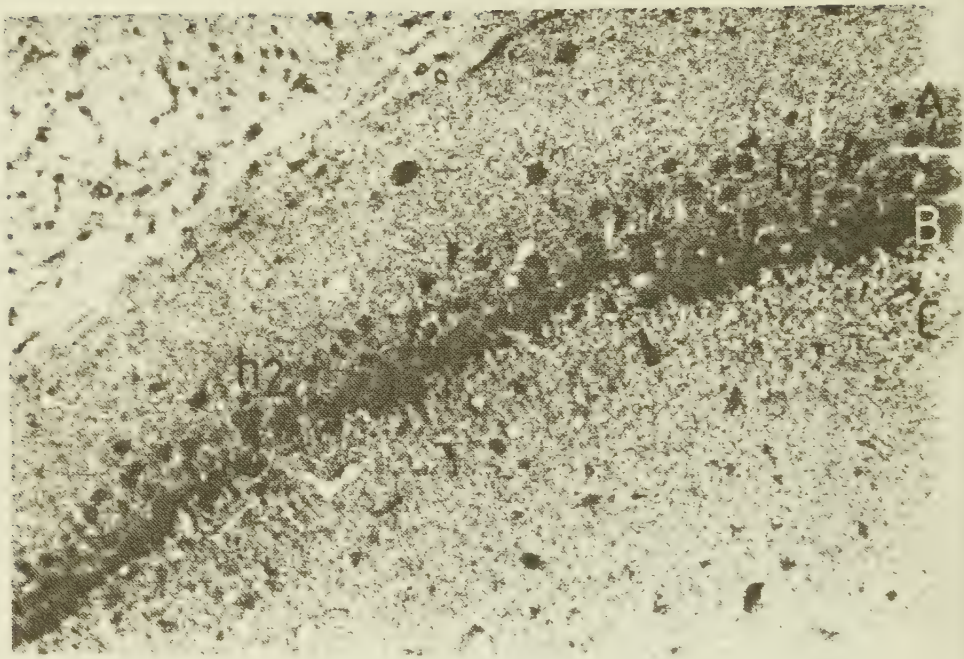

Abb. 9:

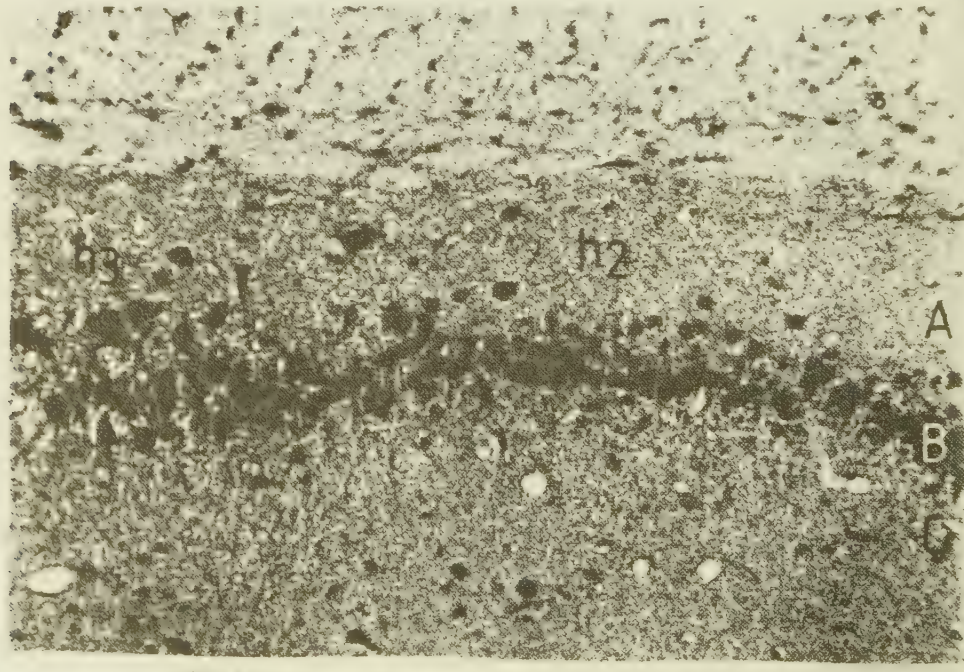

Abb.10:

Abb. 9: Ungefärbtes Autoradiogramm des Cornu ammonis
Vergrößerung: 230-fach.
A: Stratum multiforme cornu ammonis
B: Stratum pyramidale cornu ammonis, h1 und h 2
C: Stratum radiatum cornu ammonis
Weibliche Ratten wurden 7 Stunden nach einer intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Kodak Strippingfilm AR 10.

Abb.10: Ungefärbtes Autoradiogramm des Cornu ammonis
Vergrößerung: 230-fach.
A: Stratum multiforme cornu ammonis
B: Stratum pyramidale cornu ammonis, h2 und h3
C: Stratum radiatum cornu ammonis
Weibliche Ratten wurden 7 Stunden nach einer intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Kodak Strippingfilm AR 10.

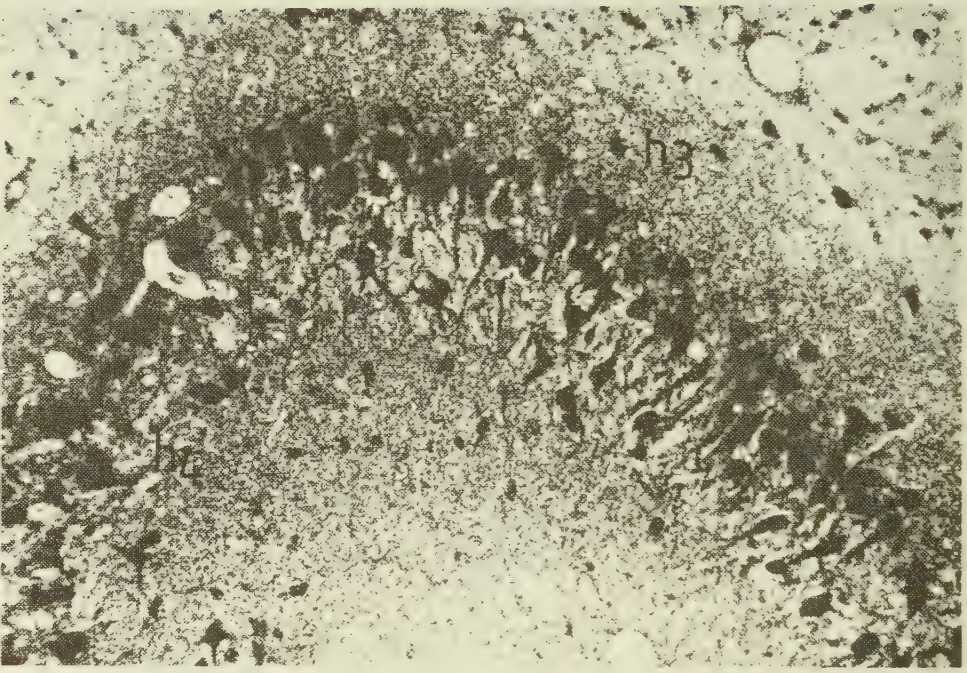

Abb. 11:

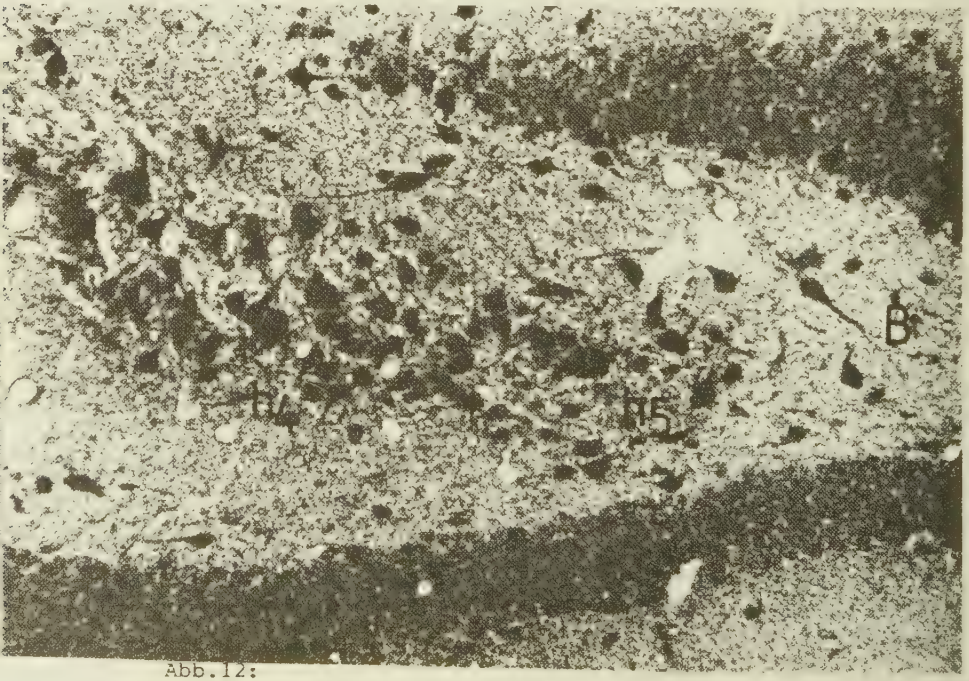

Abb.12:

Abb.11: Ungefärbtes Autoradiogramm des Cornu ammonis
Vergrößerung: 230-fach.
Stratum pyramidale cornu ammonis mit Felder h3 und h4.
Weibliche Ratten wurden 7 Stunden nach einer intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Kodak Stripping AR 10.

Abb.12: Ungefärbtes Autoradiogramm des Cornu ammonis
Vergrößerung: 230-fach.
A: Stratum granulosum gyri dentati
B: Stratum pyramidale cornu ammonis, h4 und h5
Weibliche Ratten wurden 7 Stunden nach einer intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Kodak Strippingfilm AR 10.

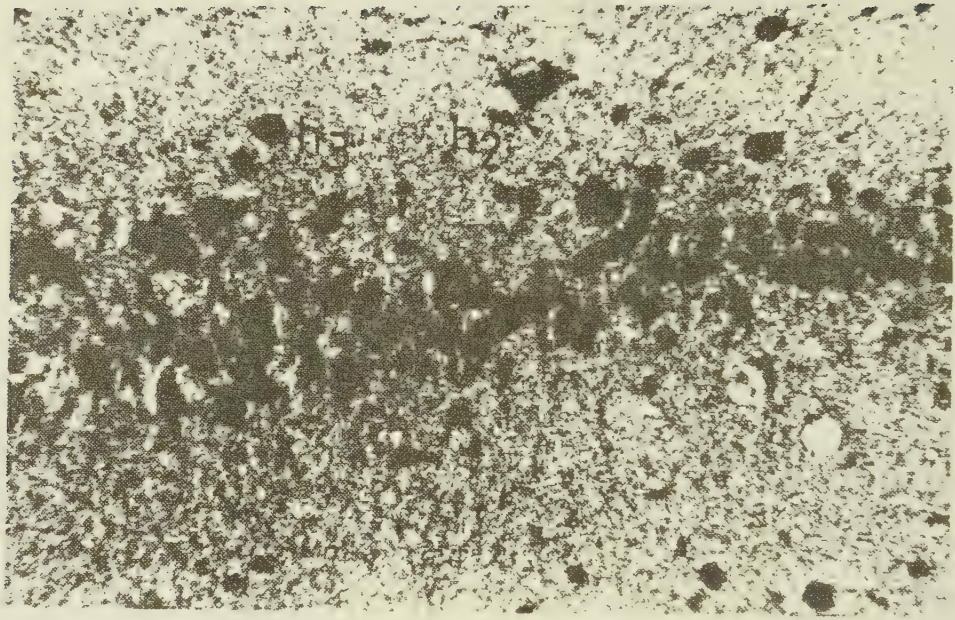

Abb.13:

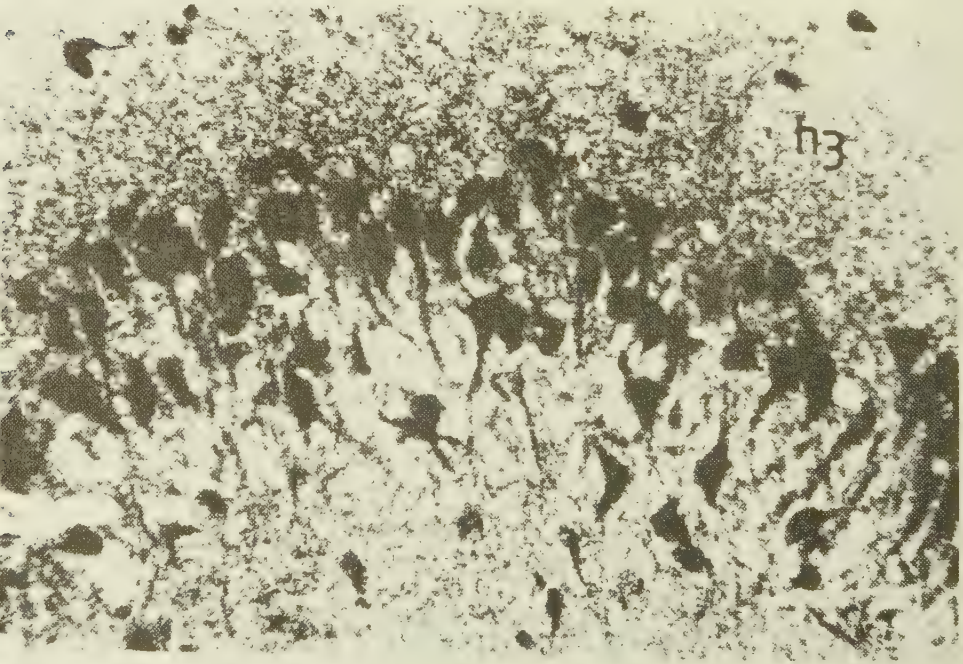

Abb.14:

Abb.13: Ungefärbtes Autoradiogramm des Cornu ammonis
Vergrößerung: 360-fach.
Stratum pyramidale cornu ammonis, Übergang h2 nach h3.
Weibliche Ratten wurden 7 Stunden nach einer intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Kodak Strippingfilm AR 10.

Abb.14: Ungefärbtes Autoradiogramm des Cornu ammonis
Vergrößerung: 360-fach.
Stratum pyramidale cornu ammonis, h3
Weibliche Ratten wurden 7 Stunden nach einer intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Kodak Strippingfilm AR 10.

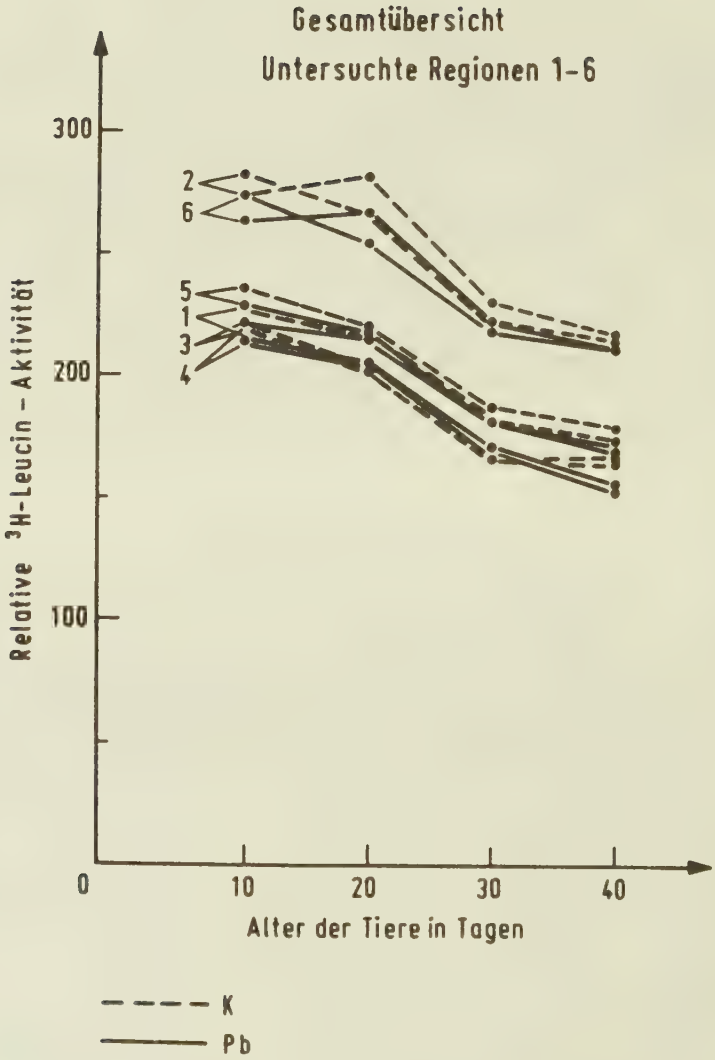
Gesamtübersicht
Untersuchte Regionen 1-6
Relative ³H-Leucin - Aktivität
300
200
100
0
10
20
30
40
Alter der Tiere in Tagen
2
6
5
1
3
4
K
Pb

Abb.15:

Abb.15: Einbauraten von ^{3}H-Leucin in das Cornu ammonis und den Gyrus dentatus. Die Tiere wurden 7 Stunden nach der intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Die Ordinate zeigt die gemessene ^{3}H-Leucin - Aktivität in korrigierten Meßwerteinheiten.
Auf der Abszisse ist das Alter der Tiere in Tagen aufgetragen.
--- ^{3}H-Leucin-Aktivität der Kontrolltiere
___ ^{3}H-Leucin-Aktivität der bleibelasteten Tiere
(Blei-Blut-Spiegel ca. 27 µg/100 ml)
Übrige Bezeichnungen wie Abb. 7
Gesamtübersicht, Schichten 1 bis 6

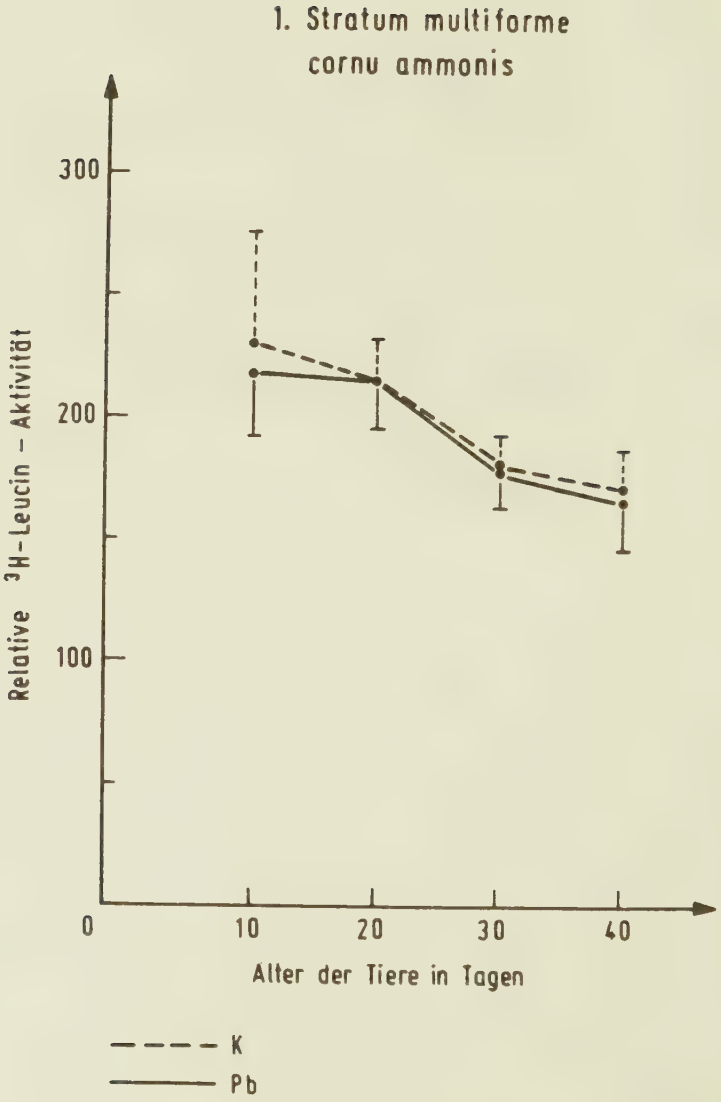
1. Stratum multiforme
cornu ammonis
Relative ³H-Leucin - Aktivität
300
200
100
0
10
20
30
40
Alter der Tiere in Tagen
K
Pb

Abb.16:

Abb.16: Einbauraten von ^{3}H-Leucin in das Stratum multiforme cornu ammonis. Die Tiere wurden 7 Stunden nach der intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Die Ordinate zeigt die gemessene ^{3}H-Leucin-Aktivität in korrigierten Meßwerteinheiten. Auf der Abszisse ist das Alter der Tiere aufgetragen (Tage).
--- Kontrolltiere
___ bleibelastete Tiere (Blut-Blei-Spiegel ca. 27 µg/100 ml).

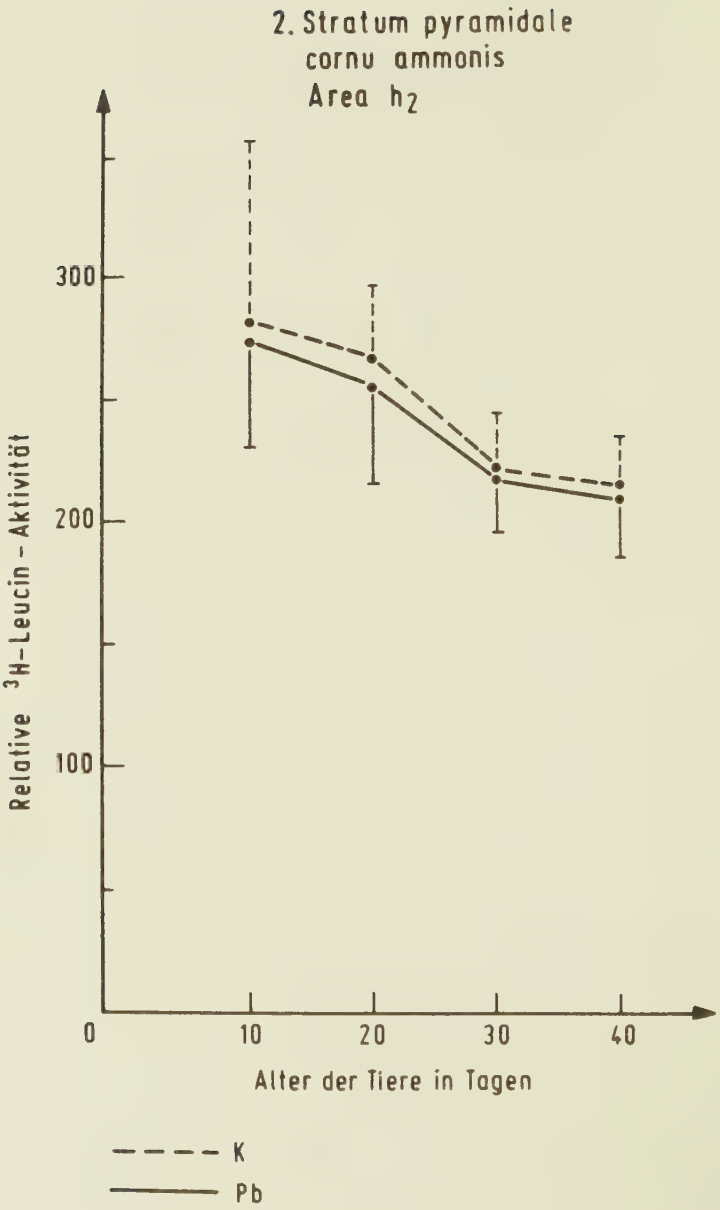
2. Stratum pyramidale
cornu ammonis
Area h2
300
200
100
0
10
20
30
40
Relative 3H-Leucin-Aktivität
Alter der Tiere in Tagen
K
Pb

Abb.17:

Abb.17: Einbauraten von ^{3}H-Leucin in das Stratum pyramidale cornu ammonis, h2. Die Tiere wurden 7 Stunden nach der intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Die Ordinate zeigt die gemessene ^{3}H-Leucin-Aktivität in korrigierten Meßwerteinheiten. Auf der Abszisse ist das Alter der Tiere aufgetragen (Tage).
--- Kontrolltiere
___ bleibelastete Tiere (Blut-Blei-Spiegel ca, 27 µg/100 ml).

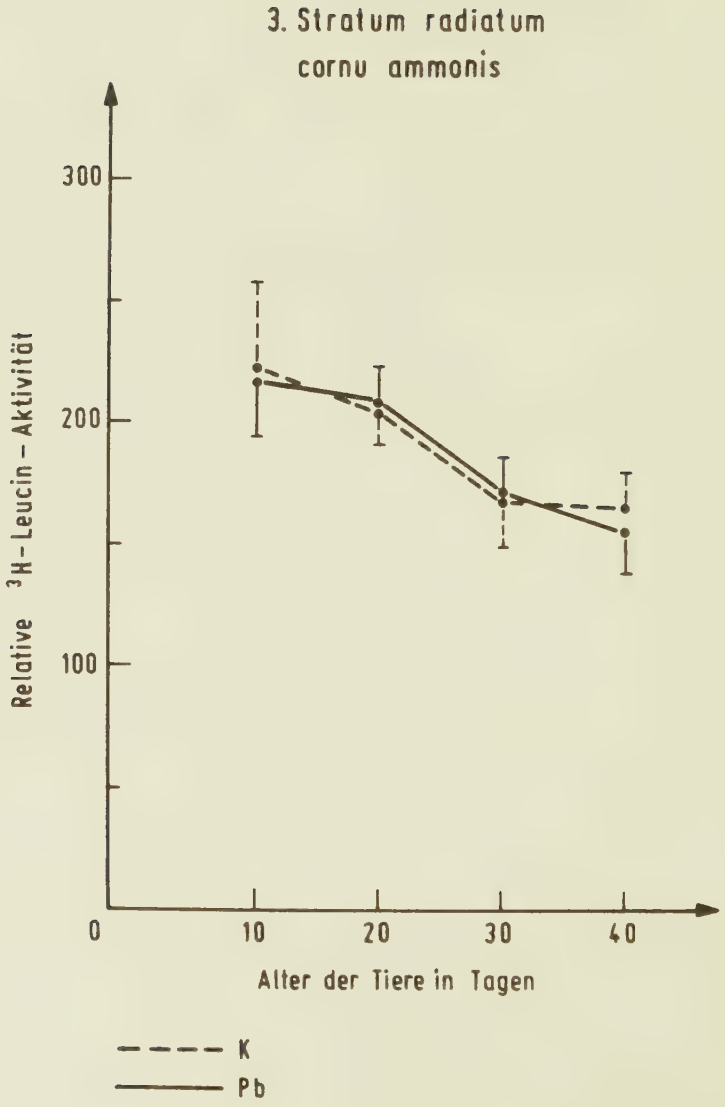
3. Stratum radiatum
cornu ammonis
Relative ^{3}H-Leucin-Aktivität
300
200
100
0
10
20
30
40
Alter der Tiere in Tagen
K
Pb

Abb.18:

Abb.18: Einbauraten von ^{3}H-Leucin in das Stratum radiatum cornu ammonis. Die Tiere wurden 7 Stunden nach der intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Die Ordinate zeigt die gemessene ^{3}H-Leucin-Aktivität in korrigierten Meßwerteinheiten. Auf der Abszisse ist das Alter der Tiere aufgetragen (Tage).
--- Kontrolltiere
___ bleibelastete Tiere (Blut-Blei-Spiegel ca. 27 µg/1oo ml).

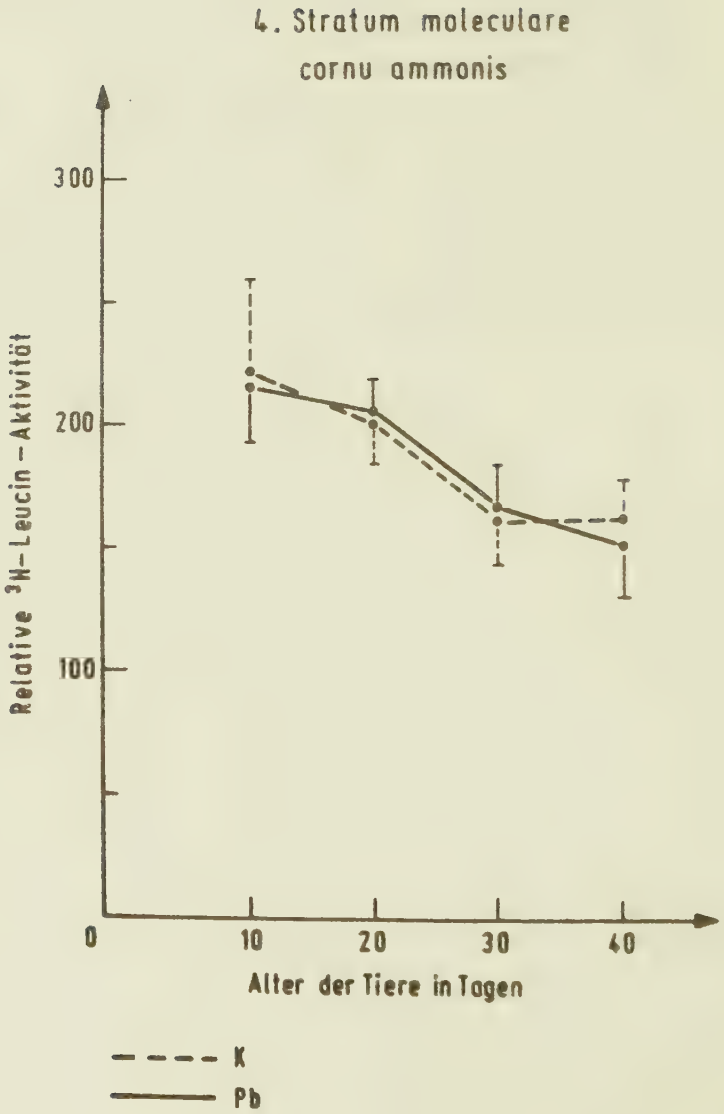
4. Stratum moleculare
cornu ammonis
300
200
100
0
10
20
30
40
Relative ³H-Leucin-Aktivität
Alter der Tiere in Tagen
K
Pb

Abb.19:

Abb.19: Einbauraten von ^{3}H-Leucin in das Stratum moleculare cornu ammonis. Die Tiere wurden 7 Stunden nach der intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Die Ordinate zeigt die gmessene ^{3}H-Leucin-Aktivität in korrigierten Meßwerteinheiten. Auf der Abszisse ist das Alter der Tiere aufgetragen (Tage).
--- Kontrolltiere
___ bleibelastete Tiere (Blut-Blei-Spiegel ca. 27 µg/100 ml).

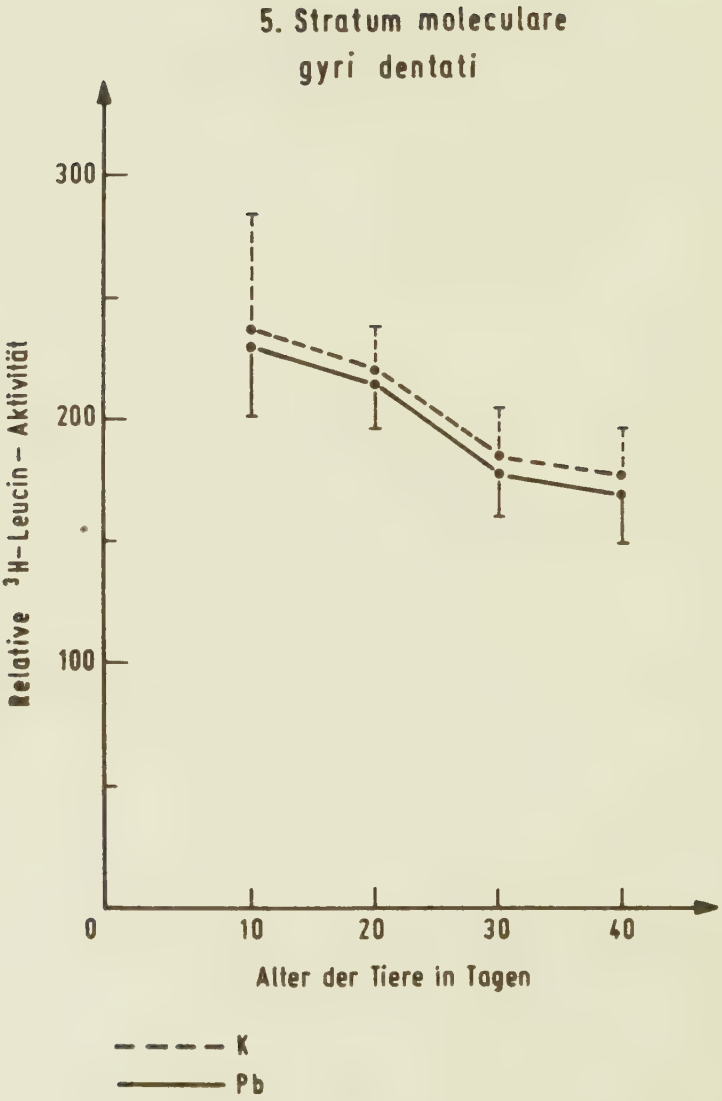
5. Stratum moleculare
gyri dentati
Relative ³H-Leucin-Aktivität
300
200
100
0
10
20
30
40
Alter der Tiere in Tagen
K
Pb

Abb.20:

Abb.20: Einbauraten von ^{3}H-Leucin in das Stratum moleculare gyri dentati. Die Tiere wurden 7 Stunden nach der intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Die Ordinate zeigt die gemessene ^{3}H-Leucin-Aktivität in korrigierten Meßwerteinheiten. Auf der Abszisse ist das Alter der Tiere aufgetragen (Tage).
---Kontrolltiere
___ bleibelastete Tiere (Blut-Blei-Spiegel ca. 27 µg/100 ml).

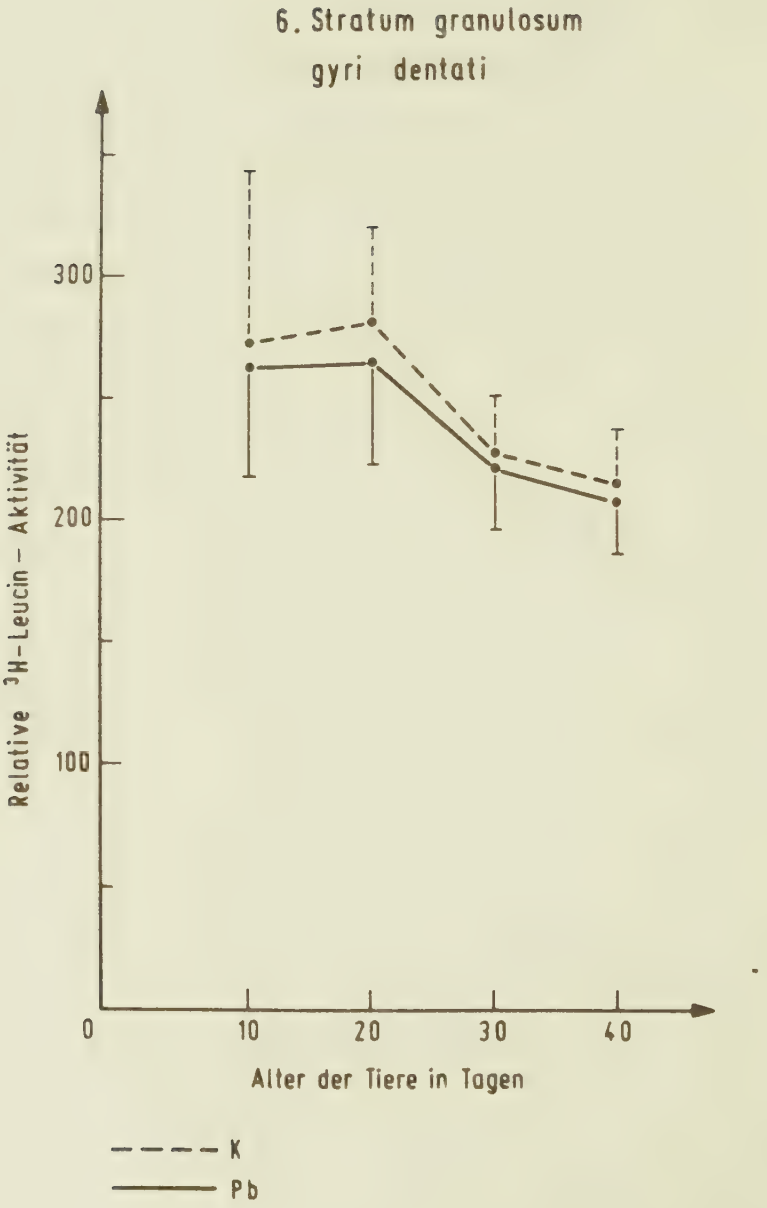
6. Stratum granulosum
gyri dentati
Relative ³H-Leucin – Aktivität
300
200
100
0
10
20
30
40
Alter der Tiere in Tagen
K
Pb

Abb.21:

Abb.21: Einbauraten von ^{3}H-Leucin in das Stratum granulosum gyri dentati. Die Tiere wurden 7 Stunden nach der intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Die Ordinate zeigt die gemessene ^{3}H-Leucin-Aktivität in korrigierten Meßwerteinheiten. Auf der Abszisse ist das Alter der Tiere aufgetragen (Tage).
--- Kontrolltiere
___ bleibelastete Tiere (Blut-Blei-Spiegel ca. 27 µg/100 ml).

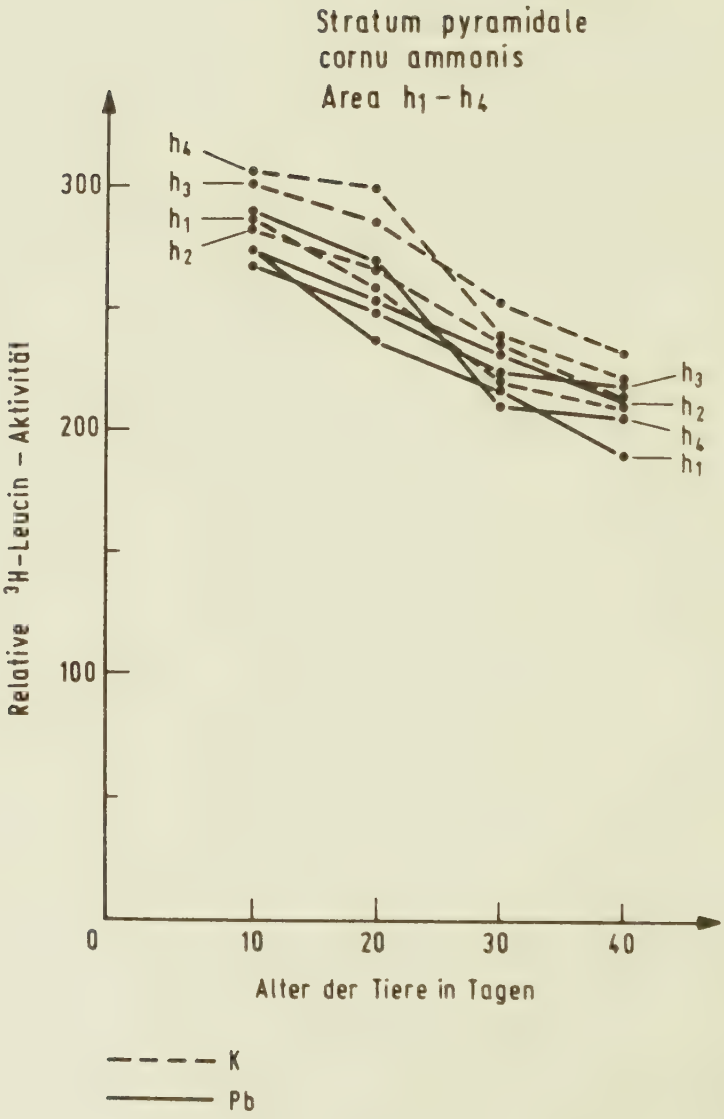
Stratum pyramidale
cornu ammonis
Area $h_1 - h_4$
Relative ^3H-Leucin - Aktivität
300
200
100
0
10
20
30
40
Alter der Tiere in Tagen
h_4
h_3
h_1
h_2
h_3
h_2
h_4
h_1
K
Pb

Abb.22:

Abb.22: Einbauraten von ^{3}H-Leucin in das Stratum pyramidale cornu ammonis. Die Tiere wurden 7 Stunden nach der intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Die Ordinate zeigt die gemessene ^{3}H-Leucin-Aktivität in korrigierten Meßwerteinheiten. Auf der Abszisse ist das Alter der Tiere in Tagen aufgetragen.
--- ^{3}H-Leucin-Aktivität der Kontrolltiere
___ ^{3}H-Leucin-Aktivität der bleibelasteten Tiere (Blut-Blei-Spiegel ca. 27 µg/100 ml)
Übrige Bezeichnungen wie Abb. 7
Gesamtübersicht, Felder h1 bis h4

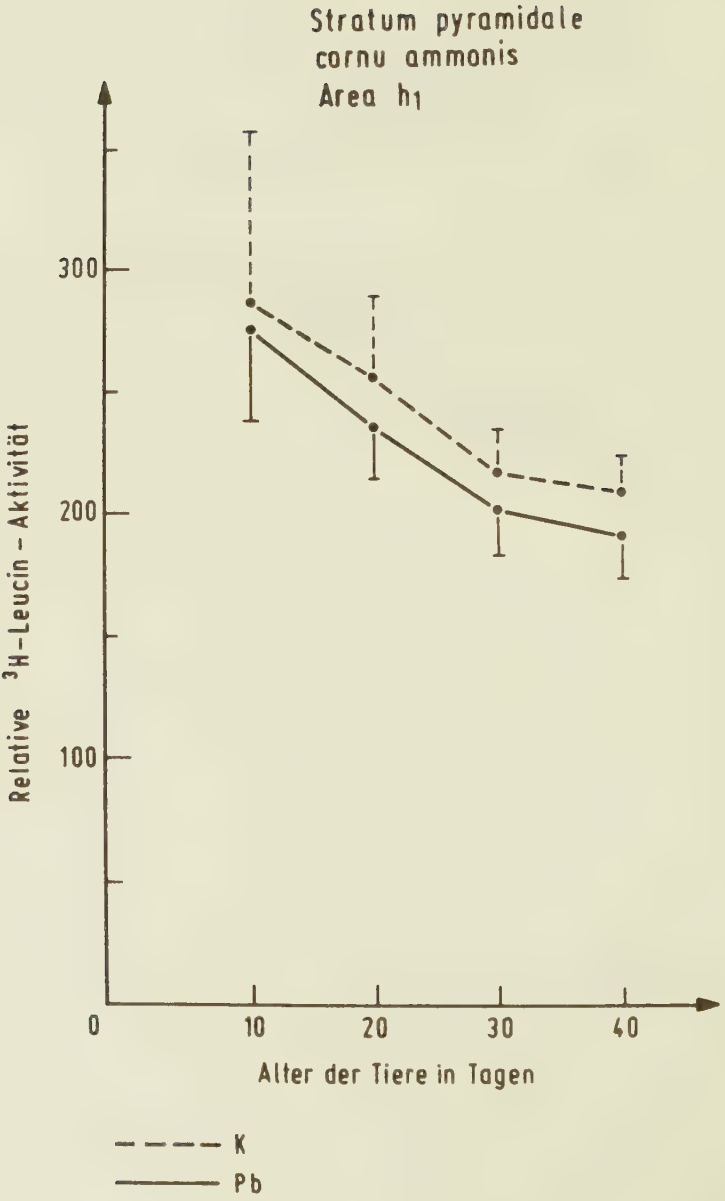
Stratum pyramidale
cornu ammonis
Area h1
Relative 3H-Leucin - Aktivität
300
200
100
0
10
20
30
40
Alter der Tiere in Tagen
K
Pb

Abb.23:

Abb.23: Einbauraten von ^{3}H-Leucin in das Stratum pyramidale cornu ammonis, h1. Die Tiere wurden 7 Stunden nach der intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Die Ordinate zeigt die gemessene ^{3}H-Leucin-Aktivität in korrigierten Meßwerteinheiten. Auf der Abszisse ist das Alter der Tiere aufgetragen (Tage).
--- Kontrolltiere
—— bleibelastete Tiere (Blut-Blei-Spiegel ca. 27 µg/100 ml).

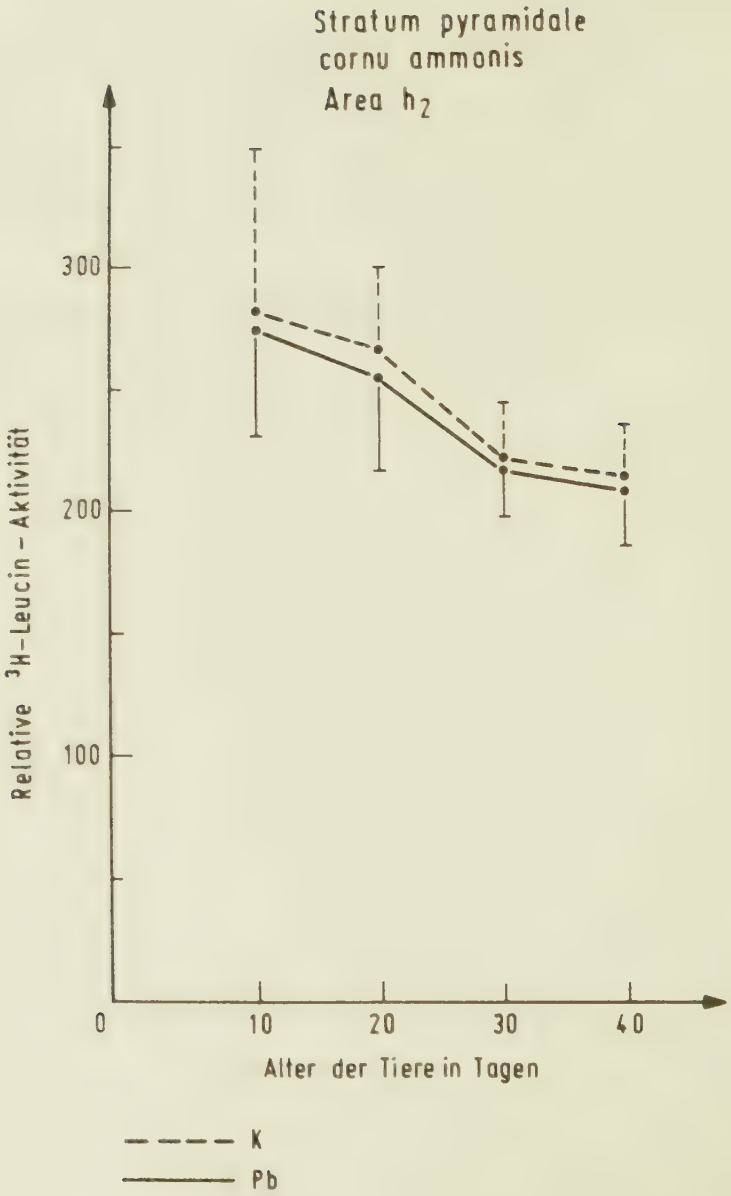
Stratum pyramidale
cornu ammonis
Area h2
Relative 3H-Leucin-Aktivität
300
200
100
0
10
20
30
40
Alter der Tiere in Tagen
K
Pb

Abb. 24:

Abb.24: Einbauraten von ^{3}H-Leucin in das Stratum pyramidale cornu ammonis, h2. Die Tiere wurden 7 Stunden nach der intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Die Ordinate zeigt die gemessene ^{3}H-Leucin-Aktivität in korrigierten Meßwerteinheiten. Auf der Abszisse ist das Alter der Tiere aufgetragen (Tage).
--- Kontrolltiere
___ bleibelastete Tiere (Blut-Blei-Spiegel ca. 27 µg/100 ml).

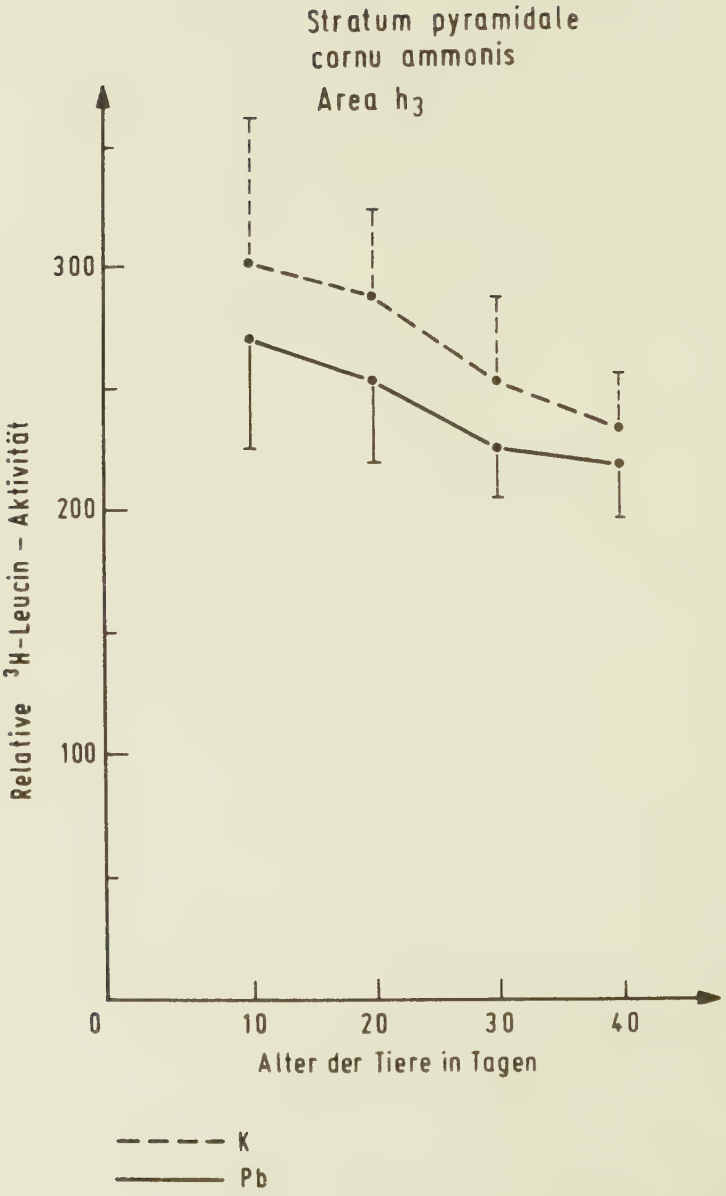
Stratum pyramidale
cornu ammonis
Area h_3
Relative ^{3}H-Leucin - Aktivität
300
200
100
0
10
20
30
40
Alter der Tiere in Tagen
K
Pb

Abb.25:

Abb.25: Einbauraten von ^{3}H-Leucin in das Stratum pyramidale cornu ammonis, h3. Die Tiere wurden 7 Stunden nach der intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Die Ordinate zeigt die gemessene ^{3}H-Leucin-Aktivität in korrigierten Meßwerteinheiten. Auf der Abszisse ist das Alter der Tiere aufgetragen (Tage).
--- Kontrolltiere
___ bleibelastete Tiere (Blut-Blei-Spiegel ca. 27 µg/100 ml).

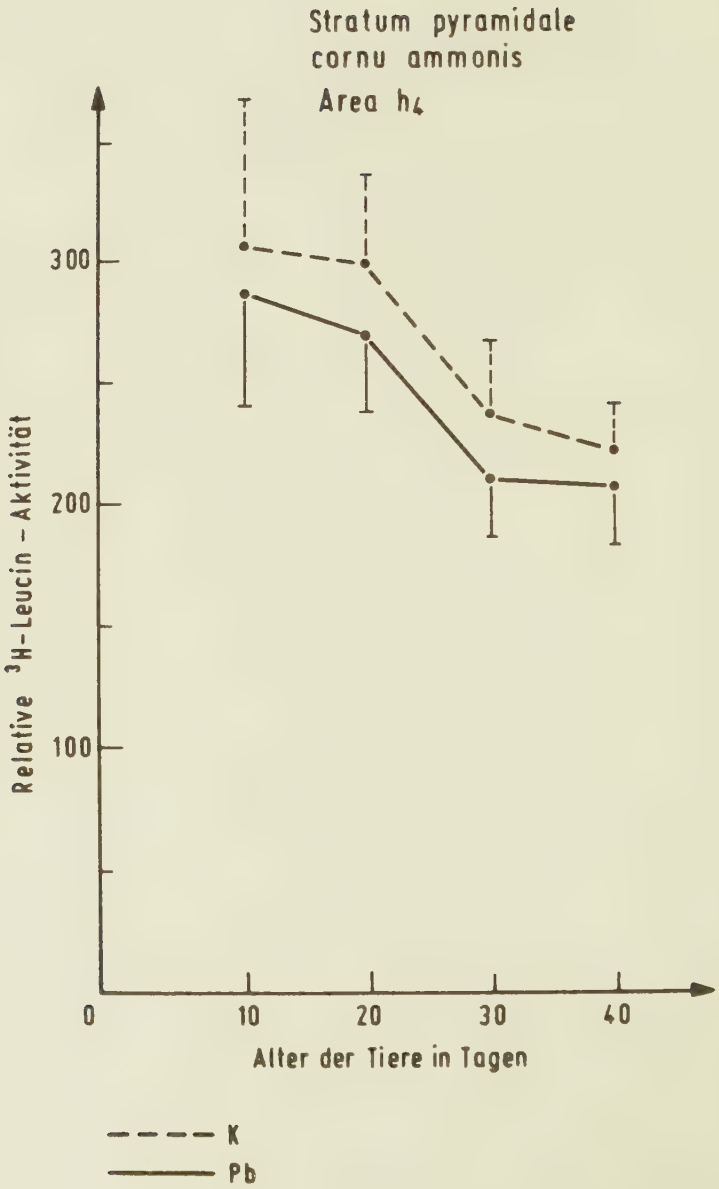
Stratum pyramidale
cornu ammonis
Area h4
300
200
100
Relative 3H-Leucin - Aktivität
0
10
20
30
40
Alter der Tiere in Tagen
K
Pb

Abb.26:

Abb.26: Einbauraten von ^{3}H-Leucin in das Stratum pyramidale cornu ammonis, h4. Die Tiere wurden 7 Stunden nach der intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Die Ordinate zeigt die gemessene ^{3}H-Leucin-Aktivität in korrigierten Meßwerteinheiten. Auf der Abszisse ist das Alter der Tiere aufgetragen (Tage).
--- Kontrolltiere
___ bleibelastete Tiere (Blut-Blei-Spiegel ca. 27 µg/100 ml).

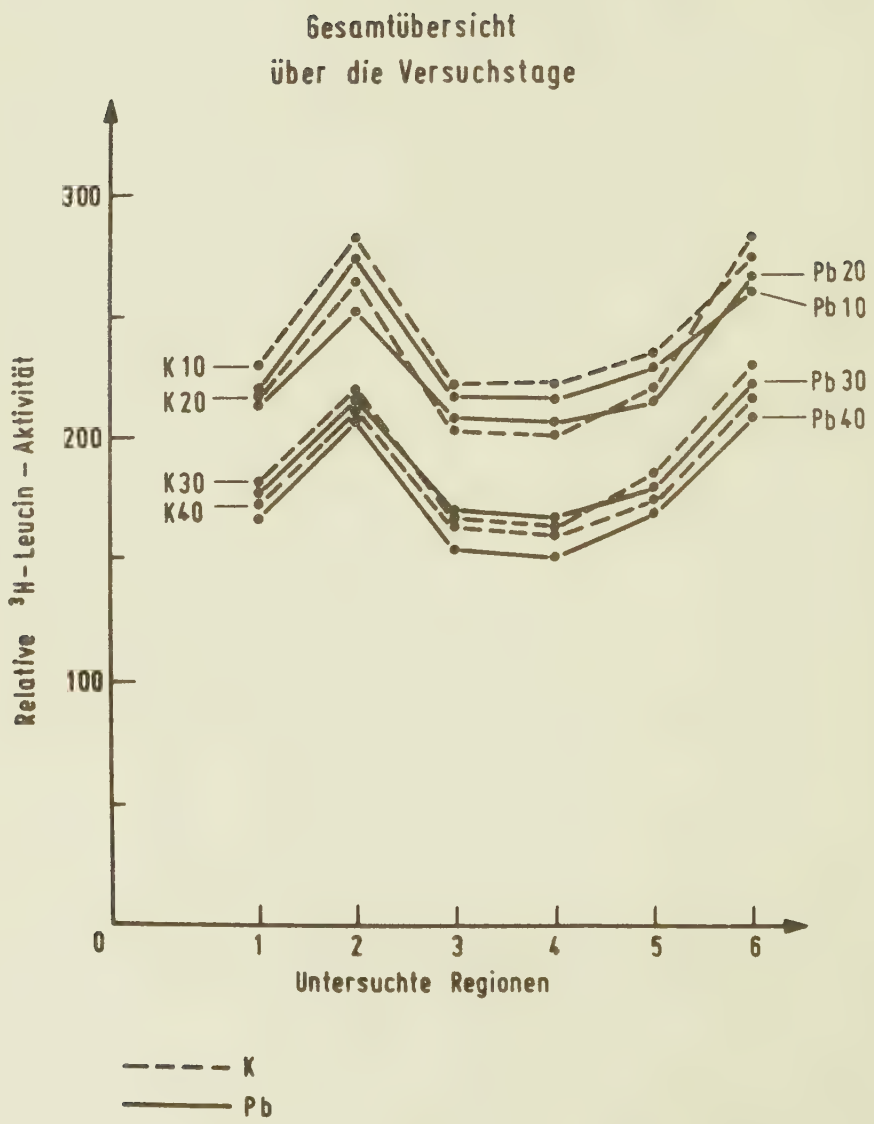
Gesamtübersicht
über die Versuchstage
Relative ³H-Leucin-Aktivität
300
200
100
0
1
2
3
4
5
6
Untersuchte Regionen
K 10
K 20
K 30
K 40
Pb 20
Pb 10
Pb 30
Pb 40
K
Pb

Abb.27:

Abb.27: Einbauraten von ^{3}H-Leucin in das Cornu ammonis und den Gyrus dentatus. Die Tiere wurden 7 Stunden nach der intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Die Ordinate zeigt die gemessene ^{3}H-Leucin-Aktivität in korrigierten Meßwerteinheiten. Auf der Abszisse sind die untersuchten Regionen aufgetragen.
K = Kontrolltiere
Pb = bleibelastete Tiere
Die nachfolgenden Ziffern bezeichnen das Alter der Tiere in Tagen.
--- ^{3}H-Leucinaktivität der Kontrolltiere
___ ^{3}H-Leucinaktivität der bleibelasteten Tiere (Blut-Blei-Spiegel ca. 27 µg/1oo ml)
Übrige Bezeichnungen wie Abb. 7.
Gesamtübersicht

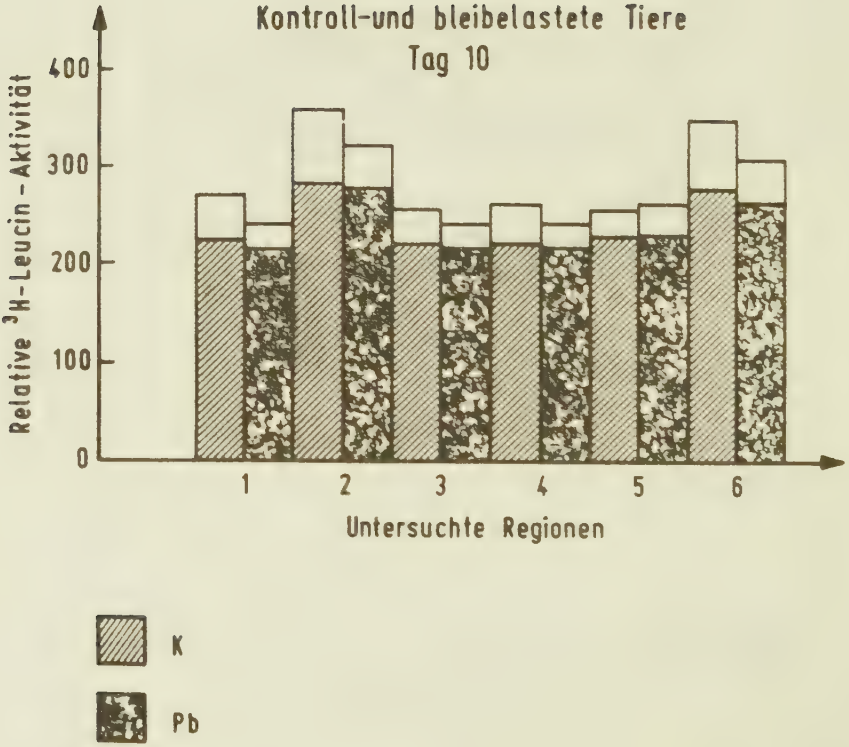
Kontroll-und bleibelastete Tiere
Tag 10
Relative ³H-Leucin-Aktivität
400
300
200
100
0
1
2
3
4
5
6
Untersuchte Regionen
K
Pb

Abb.28:

Abb.28: Einbauraten von ^{3}H-Leucin in das Cornu ammonis und den Gyrus dentatus. Die Tiere wurden 7 Stunden nach der intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Die Ordinate zeigt die gemessene ^{3}H-Leucin-Aktivität in korrigierten Meßwerteinheiten. Auf der Abszisse sind die untersuchten Regionen aufgetragen.

Standardabweichung
^{3}H-Leucin-Aktivität der Kontrolltiere
^{3}H-Leucin-Aktivität der bleibelasteten Tiere
(Blut-Blei-Spiegel ca. 27 µg/100 ml)

Übrige Bezeichnungen wie Abb. 7
Alter der Tiere: 10 Tage.

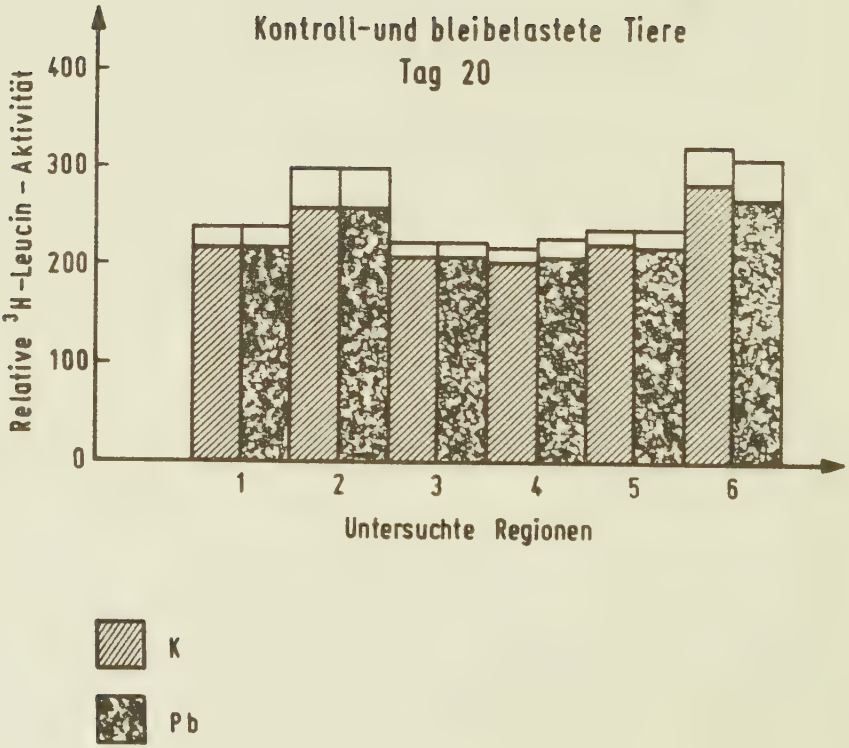
Kontroll-und bleibelastete Tiere
Tag 20
Relative ^{3}H-Leucin - Aktivität
400
300
200
100
0
1
2
3
4
5
6
Untersuchte Regionen
K
Pb

Abb.29:

Abb.29: Einbauraten von ^{3}H-Leucin in das Cornu ammonis und den Gyrus dentatus. Die Tiere wurden 7 Stunden nach der intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Die Ordinate zeigt die gemessene ^{3}H-Leucin-Aktivität in korrigierten Meßwerteinheiten. Auf der Abszisse sind die untersuchten Regionen aufgetragen.

Standardabweichung
^{3}H-Leucin-Aktivität der Kontrolltiere
^{3}H-Leucin-Aktivität der bleibelasteten Tiere
(Blut-Blei-Spiegel ca. 27 µg/100 ml)
Übrige Bezeichnungen wie Abb. 7
Alter der Tiere: 20 Tage.

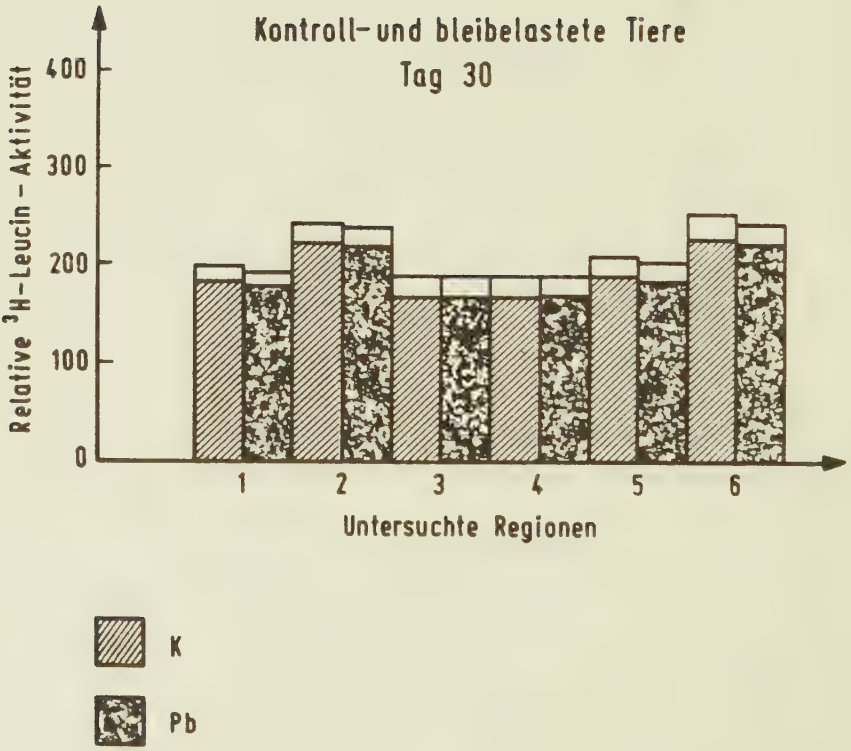
Kontroll- und bleibelastete Tiere
Tag 30
Relative ^{3}H-Leucin-Aktivität
400
300
200
100
0
1
2
3
4
5
6
Untersuchte Regionen
K
Pb

Abb.30:

Abb.30: Einbauraten von ^{3}H-Leucin in das Cornu ammonis und den Gyrus dentatus. Die Tiere wurden 7 Stunden nach der intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Die Ordinate zeigt die gemessene ^{3}H-Leucin-Aktivität in korrigierten Meßwerteinheiten. Auf der Abszisse sind die untersuchten Regionen aufgetragen.

Standardabweichung
^{3}H-Leucin-Aktivität der Kontrolltiere
^{3}H-Leucin-Aktivität der bleibelasteten Tiere
(Blut-Blei-Spiegel ca. 27 µg/100 ml)

Übrige Bezeichnungen wie Abb. 7.
Alter der Tiere: 30 Tage.

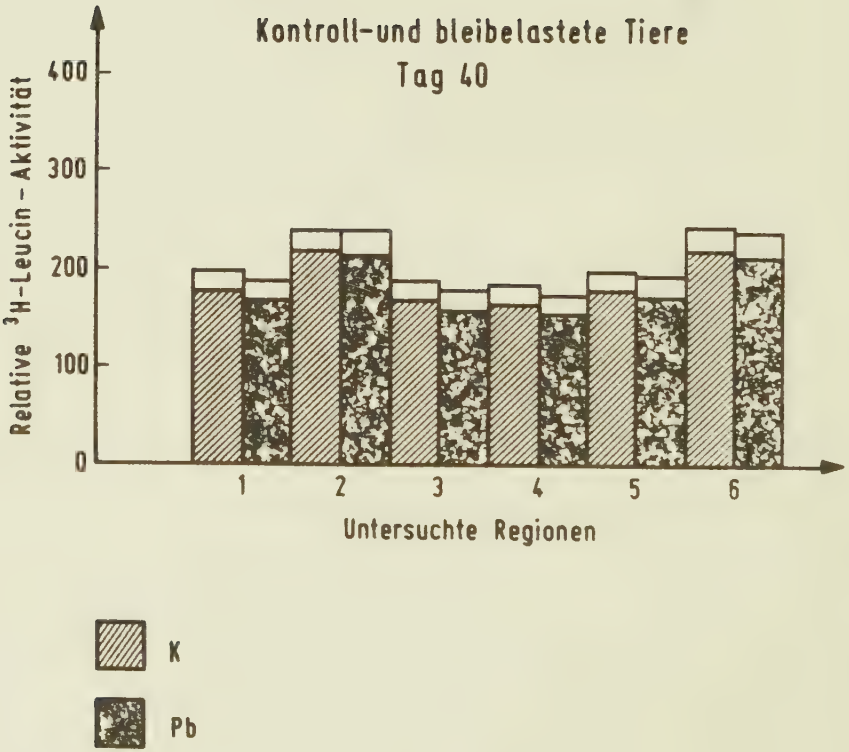
Kontroll-und bleibelastete Tiere
Tag 40
Relative ^{3}H-Leucin-Aktivität
400
300
200
100
0
1
2
3
4
5
6
Untersuchte Regionen
K
Pb

Abb.31:

Abb.31: Einbauraten von ^{3}H-Leucin in das Cornu ammonis und den Gyrus dentatus. Die Tiere wurden 7 Stunden nach der intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Die Ordinate zeigt die gemessene ^{3}H-Leucin-Aktivität in korrigierten Meßwerteinheiten. Auf der Abszisse sind die untersuchten Regionen aufgetragen.

□ Standardabweichung
▨ ^{3}H-Leucin-Aktivität der Kontrolltiere
■ ^{3}H-Leucin-Aktivität der bleibelasteten Tiere
(Blut-Blei-Spiegel ca. 27 µg/100 ml)

Übrige Bezeichnungen wie Abb. 7
Alter der Tiere: 40 Tage.

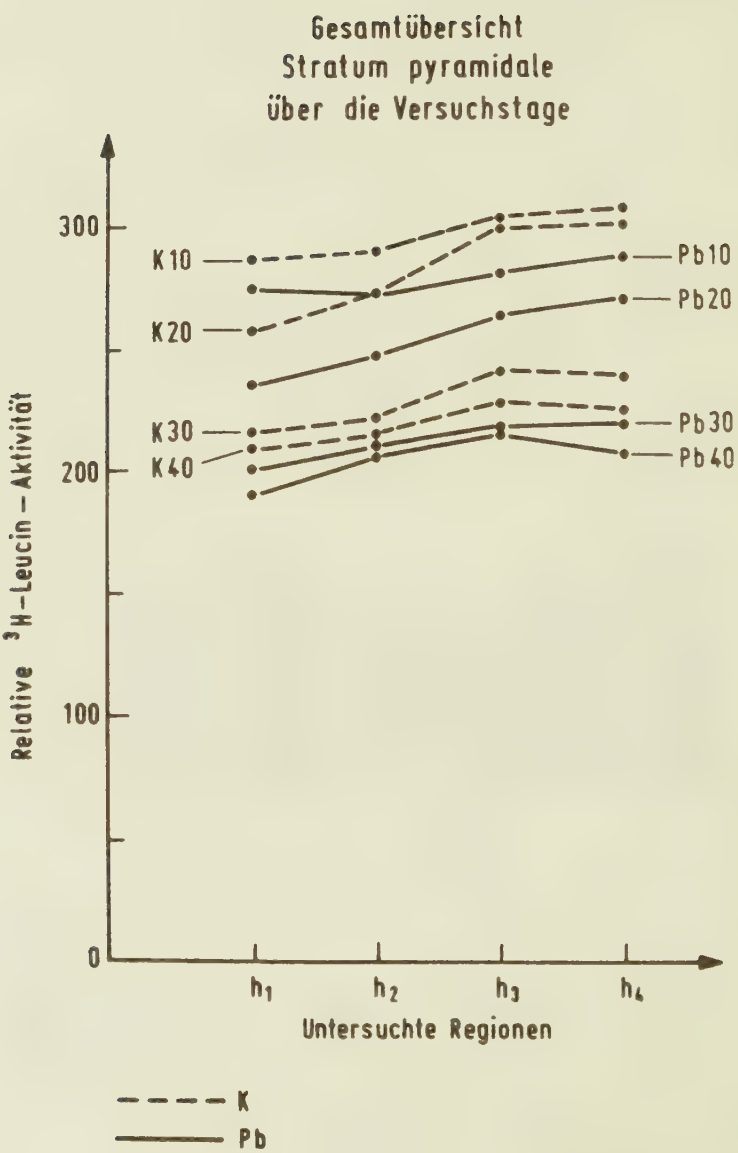
Gesamtübersicht
Stratum pyramidale
über die Versuchstage
Relative ³H-Leucin-Aktivität
300
200
100
0
K10
K20
K30
K40
Pb10
Pb20
Pb30
Pb40
h1
h2
h3
h4
Untersuchte Regionen
K
Pb

Abb.32:

Abb.32: Einbauraten von ^{3}H-Leucin in das Stratum pyramidale cornu ammonis. Die Tiere wurden 7 Stunden nach der intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Die Ordinate zeigt die gemessene ^{3}H-Leucin-Aktivität in korrigierten Meßwerteinheiten. Auf der Abszisse sind die untersuchten Regionen aufgetragen.
K = Kontrolltiere
Pb = bleibelastete Tiere
Die nachfolgenden Ziffern bezeichnen das Alter der Tiere in Tagen.
--- ^{3}H-Leucinaktivität der Kontrolltiere
—— ^{3}H-Leucinaktivität der bleibelasteten Tiere
(Blut-Blei-Spiegel ca. 27 µg/100 ml).
Übrige Bezeichnungen wie Abb. 7
Gesamtübersicht der Areale h1 - h4

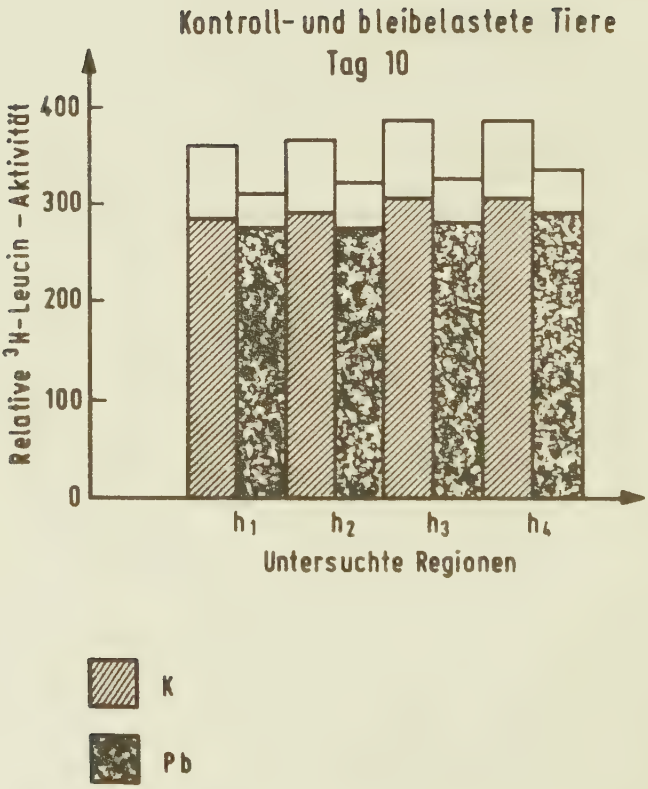
Kontroll- und bleibelastete Tiere
Tag 10
Relative ^{3}H-Leucin - Aktivität
400
300
200
100
0
h_1
h_2
h_3
h_4
Untersuchte Regionen
K
Pb

Abb.33:

Abb.33: Einbauraten von ^{3}H-Leucin in das Stratum pyramidale cornu ammonis. Die Tiere wurden 7 Stunden nach der intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Die Ordinate zeigt die gemessene ^{3}H-Leucin-Aktivität in korrigierten Meßwerteinheiten. Auf der Abszisse sind die untersuchten Regionen aufgetragen.

□ Standardabweichung
▨ ^{3}H-Leucin-Aktivität der Kontrolltiere
▩ ^{3}H-Leucin Aktivität der bleibelasteten Tiere
(Blut-Blei-Spiegel ca. 27 µg/100 ml)

Übrige Bezeichnungen wie Abb. 7
Alter der Tiere: 10 Tage.

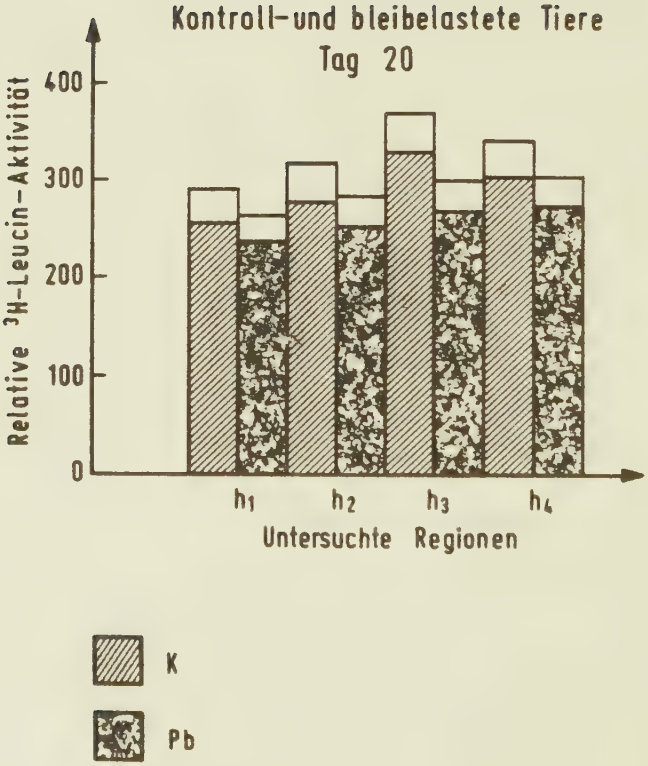
Kontroll-und bleibelastete Tiere
Tag 20
Relative ³H-Leucin-Aktivität
400
300
200
100
0
h1
h2
h3
h4
Untersuchte Regionen
K
Pb

Abb.34:

Abb.34: Einbauraten von ^{3}H-Leucin in das Stratum pyramidale cornu ammonis. Die Tiere wurden 7 Stunden nach der intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Die Ordinate zeigt die gemessene ^{3}H-Leucin-Aktivität in korrigierten Meßwerteinheiten. Auf der Abszisse sind die untersuchten Regionen aufgetragen.

Standardabweichung
^{3}H-Leucin-Aktivität der Kontrolltiere
^{3}H-Leucin-Aktivität der bleibelasteten Tiere
(Blut-Blei-Spiegel ca. 27 µg/100 ml)

Übrige Bezeichnungen wie Abb. 7
Alter der Tiere: 20 Tage.

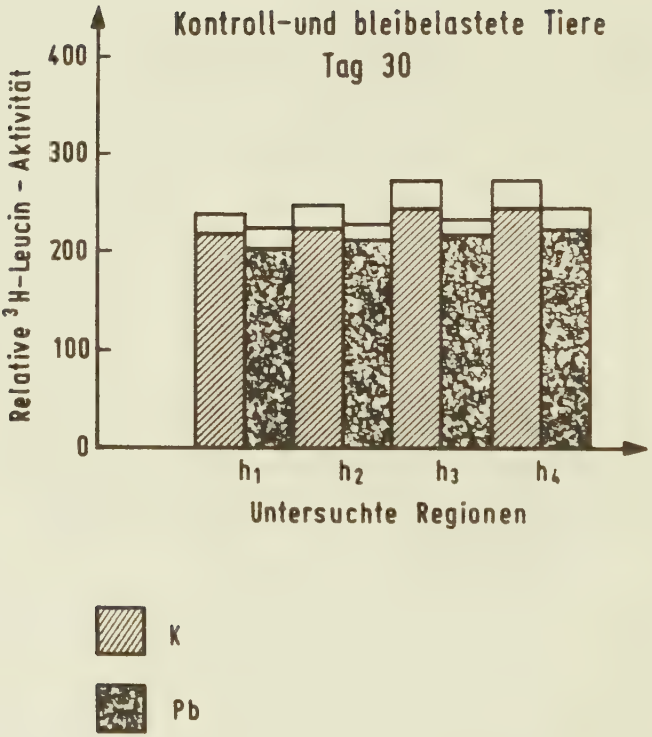
Kontroll-und bleibelastete Tiere
Tag 30
Relative ^{3}H-Leucin - Aktivität
400
300
200
100
0
h_1
h_2
h_3
h_4
Untersuchte Regionen
K
Pb

Abb.35:

Abb.35: Einbauraten von ^{3}H-Leucin in das Stratum pyramidale cornu ammonis. Die Tiere wurden 7 Stunden nach der intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Die Ordinate zeigt die gemessene ^{3}H-Leucin-Aktivität in korrigierten Meßwerteinheiten. Auf der Abszisse sind die untersuchten Regionen aufgetragen.

Standardabweichung
^{3}H-Leucin-Aktivität der Kontrolltiere
^{3}H-Leucin-Aktivität der bleibelasteten Tiere
(Blut-Blei-Spiegel ca. 27 µg/100 ml)

Übrige Bezeichnungen wie Abb. 7
Alter der Tiere: 30 Tage.

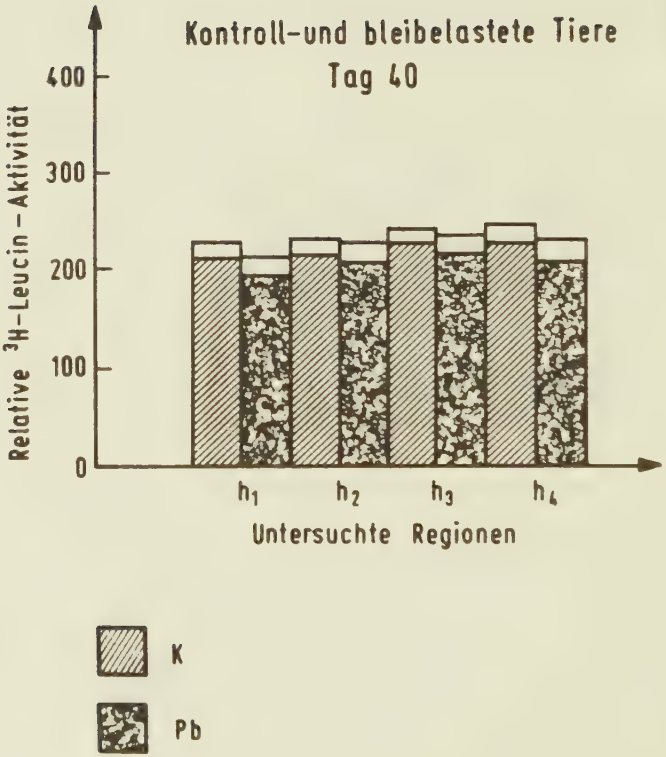
Kontroll-und bleibelastete Tiere
Tag 40
Relative ^{3}H-Leucin-Aktivität
400
300
200
100
0
h_1
h_2
h_3
h_4
Untersuchte Regionen
K
Pb

Abb.36:

Abb.36: Einbauraten von ^{3}H-Leucin in das Stratum pyramidale cornu ammonis. Die Tiere wurden 7 Stunden nach der intraperitonealen Gabe von 30 mCi ^{3}H-Leucin pro kg Körpergewicht durch Perfusionsfixation getötet.
Die Ordinate zeigt die gemessene ^{3}H-Leucin-Aktivität in korrigierten Meßwerteinheiten. Auf die Abszisse sind die untersuchten Regionen aufgetragen.

Standardabweichung
^{3}H-Leucin-Aktivität der Kontrolltiere
^{3}H-Leucin-Aktivität der bleibelasteten Tiere
(Blut-Blei-Spiegel ca. 27 µg/100 ml)

Übrige Bezeichnungen wie Abb. 7
Alter der Tiere: 40 Tage.

7. Tabelle der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
B H S	Blut-Hirn-Schranke
B L S	Blut-Liquor-Schranke
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa, ungefähr
et al.	et altri, hier: und Mitarbeiter
etc.	et cetera, und so weiter
Fa.	Firma
Hrsg.	Herausgeber
L H S	Liquor-Hirn-Schranke
p	probability, hier: Irrtumswahrscheinlichkeit
Pb	Plumbum, Blei
p.p.	post partum, nach der Geburt
TV	Television, hier: Bildschirmanalysesystem
vgl.	vergleiche
W H O	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
zit.	zitiert
Z N S	Zentrales Nervensystem

8. Literaturverzeichnis

AGRAWAL, H. C.
DAVIS, J. M.
HIMWICH, W. A.
Postnatal changes in free amino-acid pool of the rat brain.
J. Neurochem. 13, 607-615 (1966)

ALFANO, D.P.
LEBOUTILLIER, J. C.
PETIT, T. L.
Hippocampel mossy fiber pathway development in normal and postnatally lead exposed rats.
Exp. Neurol. 75 (2), 308-419 (1982)

ALTMAN, J.
Differences in the utilisation of tritiated Leucin by single neurons in normal and exercised rats: An autoradiographic investigation with microdensitometry.
Nature 199, 777-780 (1963

ALTMAN, J.
Regional utilisation of ^{3}H-Leucin by normal rat brain: Microdensitometric evaluation of autodiograms.
J. Histochem. Cytochem. 11, 741 (1963)

ALTMAN, J.
DAS, G. D.
Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rat.
J. Comp. Neur. 124, 319-336 (1966)

ALTMAN, J.
BAYER, S. A.
Postnatal development of the hippocampal dentate gyrus under normal and experimental conditions.

in: The Hippocampus Vol. I 95-122
Hrsg.: R. L. ISAACSON und K. H. PRIBRAM
Plenum Press, N. Y. (1975)

ALTSHULLER, L. F.
HALEK, D. B.
LANDING, B. H.
KEHDE, R. A.
Deciduos teeth as an index of body burden of lead.
J. Pediatr. 60, 224-229 (1962)

ANDERSEN, P.
BLAND, B. H.
DUDAR, J. D.
Organisation of the hippocampal output.
Exp. Brain Res. 17, 152-168 (1973)

BäR, T.
WOLFF, J. R.
Quantitative Beziehung zwischen der Verzweigungsdichte und Länge von Kapillaren im Neocortex der Ratte während der postnatalen Entwicklung.
Z. Anat. Entw.-Gesch. 141, 207-221 (1973)

BARLTROP, D.
STREHLOW, C. D.
THORNTON, I.
WEBB, J. S.
Absorption of lead from dust and soil.
Postgrad. Med. J. 51, 801-804 (1975)

BARRY, P. S. I.
The current lead pollution problem.
Postgrad. Med. J. 51, 783-787 (1975)

BAYER, S. A.
BRUNNER, R. L.
Behaviour effects of interference with the postnatal acquisition of

HINE, R.
ALTMAN, J.
hippocampal granule cells.
Nat. New Biol. 242, 222-224 (1973)

BEATTIE, A. D.
DAGG, J. H.
GOLDBERG, A.
WONG, I.
RONALD, J.
Lead poisoning in rural Scottland.
Brit. Med. J. 2, 488-491 (1972)

BISCONTE, J.-C.
Kinetic analysis of celluar populations by means of the quantitative radioautography.
Internat. review of cytologie 57, 75-126 (1979)

BOULDIN, T. W.
KRIGMAN, M. R.
Acute lead encephalopathy in guinea pig.
Acta neurol. (Berl.) 33, 185-190 (1975)

BOYD, G. A.
BOARD, F. A.
A preliminary report on histochemography.
Science 110, 586-588 (1949)

BRODAL, A.
The olfactory pathways
The hippocampus
The amygdala
509-545
in: Neurological Anatomy
Oxford University Press (1969)

BROWN, D. R.
Neonatal lead exposure in the rat; Decreased learning as a function of age and blood-lead

concentration.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 32, 628-637 (1975)

BULLOCK, J. D.
WEY, R. J.
ZAIA, J. A.
ZAREMBOK, J.
SCHROEDER, A.
Effects of tetraaethyllead on learning and memory in the rat.
Arch. Environ. Health 13, 21-22 (1966)

BURKITT, A. J.
NICKLESS, G.
STACK, M. V.
Lead in teeth during the perinatal period.
Postgrad. Med. J. 51, 778-779 (1975)

CAJAL, R. Y.
Studien über die Hirnrinde des Menschen.
4. Die Riechrinde beim Menschen und Säugetier.
John. Ambr. Barth, Leipzig 1903

CASTELLINO, N.
ALOJ, S.
Kinetics of the distribution and excretion of lead in the rat.
Brit. J. Ind. Med. 21, 308-314 (1969)

CERVÓS-NAVARRO, J.
Gefäßerkrankungen und Durchblutungsstörungen des Gehirns.
in: Pathologie des Nervensystems I 163-174, Springer-Verlag (1980)

CHAMBERLAIN, A. C.
CLOUG, L. S.
HEARD, M. J.
NEWTON, D.
Inhaled lead from motor exhaust.
Postgrad. Med. J. 51, 790-794 (1975)

STOTT, A. N. B.
WELLS, A. C.

COHEN, G. J.
AHRENS, W. E.
SPRING, S.
Chronic lead poisoning.
J. Pediatr. 54, 271-284 (1959)

DAVID, O.
CLARK, J.
VOELLER, K.
Lead and hyperactivity.
Lancet II, 900-903 (1972)

DAVISON, A. N.
DOBBING, J.
Myelination as a vulnerable period in brain development.
Brit. Med. Bull. 22, 40- (1966)

DIEMER, N. H.
Quantitative morphological and autoradiographical studies of neurotoxicological changes.
Arch. Toxicol. 49, suppl. 5 94-95 (1982)

DÖRMER, P.
Neuere Gesichtspunkte zur Methodik und Anwendung der Autoradiographie.
Blut-Z. Blutforsch. 15, 42-47 (1967)

DÖRMER, P.
BRINKMANN, W.
Silberkornzählung mit dem Auflicht-Mikroskop-Photometer: Ein Beitrag zur quant. Autoradiographie.
Acta Histochem. suppl. VIII 163-170 (1968)

DOUGLAS, R. J.
The development of hippocampal funktion: Implications for theory

and therapy.
in: The Hippocampus Vol. II, 327-361 Plenum Press (1975)

EWERS, U.
BROCKHAUS, A.
Der Zahnbleigehalt als Indikator der langfristigen und retrospektiven Bleibelastung.
in: Med. Institut für Lufthygiene und Silikoseforschung (MILS) Jahresber. 1976, Band 9, 110-123

EWERS, U.
BROCKHAUS, A.
GENTER, E.
IDEL, H.
SCHÜRMANN, E.A.
Untersuchungen über den Zahnbleigehalt von Schulkindern aus zwei unterschiedlich belasteten Gebieten in Nordwestdeutschland.
Int. Arch. Occup. Health 44, 81-90, (1979)

EWERS, U.
BROCKHAUS, A.
WINNEKE, G.
FREIER, E.
JERMANN, E.
KRAEMER, U.
Lead in deciduos teeth of children living in a non-ferrous smelter area and a rural area of the FRG.
Int. Arch. Occup. Health 50, 139-151 (1982)

EWERS, U.
STILLER-WINKLER, R.
IDEL, H.
Serum immunoglobulin, complement C 3, and salivary Ig A levels in lead workers.
Environm. Res. 29, 351-357 (1982)

FLEISCHHAUER, K.
Zur Chemoarchitektonik der Ammonsformation.
Der Nervenarzt 30/7, 305-309 (1958)

GATZKE, H.-D. Eine Methode zur quantitativen Bestimmung regionaler ^{3}H-Leucin-Aufnahme im Gehirn der Ratte. J. Neurol. Sci. 16, 283-302 (1972)

GATZKE, H.-D. Autoradiogr. Untersuchungen über die Beeinflussung der ^{3}H-Leucin-Einbauraten in das Rattenhirn durch DMI. Z. Mikrosk. Anat. Forsch. Leipzig, 89, 1118-1132 (1975)

GATZKE, H.-D. Über die Einwirkung von LSD auf den Cortex der Ratte: Eine quantitative autoradiographische Untersuchung. Verh. Anat. Ges. 71, 163-169 (1977)

GATZKE, H.-D. Zum Proteinstoffwechsel des Nervensystems beim experimentellen Diabetes mellitus: Eine quantitative autoradiographische Untersuchung. Verh. Anat. Ges. 72, 763-766 (1978)

GATZKE, H.-D. The influence of lead on the protein metabolism of the brain. Anat. Anz., Jena 148, 309-322 (1980)

GOLDBERG, A. Review ot recent advances of lead in clinical research.

Postgrad. Med. J. 51, 747-750 (1976)

GOLDSTEIN, G. W.
ASBURY, A. K.
DIAMOND, I.
Pathogenesis of lead encephalopathy: Uptake of lead and reaction of brain capillaries.
Arch. Neurol. (Chic.) 31, 382-389 (1974)

GOLGI, C.
Untersuchungen über den feineren Bau des zentralen und peripheren Nervensystems.
Fischer, Jena (1894)

GOVONI, S.
MEMO, M.
SPANO, P. F.
TRABUCCHI, M.
Chronic lead treatment differentially affects dopamine synthesis in various rat brain areas.
Toxicology 12/3 343-349 (1979)

HAMILTON, L. W.
Basic limbic system anatomy of the rat.
Plenum Press, N. Y. (1976)

HERTZ, M. M.
BOLWIG, T. G.
GRANDJEAN, P.
WESTERGAARD, E.
Lead poisoning and the bloodbrain barrier.
Actual Neurol. Scand. 63/5 286-296 (1981)

HEUBEL, E.
Pathogenese und Symptome der chronischen Bleivergiftung.
Verlag August Hirschwald, Berlin (1871)

HIMWICH, W. A.
AGRAWAL, H. C.
Amino acids.
Handbook of neurochemistry
Plenum Press, N. Y. Vol. 1 33-51

(1969)

HOLTZMAN, D.
DE VRIES, C.
NGUYEN, H.
JAMESON, N.
OLSEN, J.
CARRITHERS, M.
BENSCH, K.
Development of resistence to lead encephalopathy during maturation in the rat pup.
J. Neuropathol. Exp. Neurol. 41/6 652-663 (1982)

HYDEN, H.
Some brain protein changes reflecting neuronal plasticity at learning.
in: Brain and Human Behaviour 94-110, Springer Verlag (1972)

JOST, D.
Bundesamt für Umweltschutz, persönliche Mitteilung (1984)

KIRALY, E.
JONES, D. G.
Dentritic spine changes in rat hippocampal pyramidal cells after postnatal lead treatment: a Golgi study.
Exp. Neurol. 77/1, 236-239 (1982)

KISSER, W.
Biochemische Methoden zum Nachweis der Bleivergiftung.
Arch. Toxicol. 37, 173-193 (1977)

KNAUFF, H. G.
GOTTSTEIN, U.
MILLER, B.
Untersuchungen über den Austausch von freien Aminosäuren und Harnstoff zwischen Blut und ZNS.
Klin. Wochenschr. 42, 27-39 (1964)

KOLBER, A. R.
KRIGMAN, M. R.
MORELL, P.
The effect of in vitro and in vivo lead intoxication on monosaccharide transport in isolated rat brain microvessels.
Brain Res. 192/2, 513-521 (1980)

KONAT, G.
OFFNER, H.
CLAUSEN, J.
Triethyllead-restrained myelin deposition and protein synthesis in the developing rat forebrain.
Exp. Neurol. 52, 58-65 (1976)

KOSTIAL, K.
SIMONOVIC, P.
PISONIC, B.
Lead absorption from the intestine in newborn rats.
Nature (L) 233-564 (1971)

KRIGMAN, M. D.
HOGAN, E. L.
Effect of lead intoxication on the postnatal growth of the rat nervous system.
Environm. Health Perspect. 7, 187-199 (1977)

KRIGMAN, M. D.
DRUSE, M. J.
TRAYLOR, T. D.
WILSON, M. H.
NEWELL, L. R.
HOGAN, E. R.
Lead encephalopathy in the developing rat:
1. Effect upon myelination.
J. Neurophathol. Exp. Neurol. 33, 58-73 (1974)

KRIGMAN, M. D.
DRUSE, M. J.
TRAYLOR, T. D.
WILSON, M. H.
NEWELL, L. R.
HOGAN, E. R.
Lead encepalopathy in the developing rat:
2. Effect on cortical ontogenesis.
J. Neuropathol. Exp. Neurol. 33 671-686 (1974)

KRIGMAN, M. D.
BOULDIN, T. W.
GAYNOR, J.
BAGNELL, C. R.
Effect of lead burdens on synapses in the aging rat caudate nucleus.
Federation Proceed. 40, 789 (1980)

LAJTHA, H.
TOTH, J.
The brain barrier system II
Uptake and transport of amino acids by the brain.
J. Neurochem. 8, 216-225 (1961)

LEFAUCONNIER, J. M.
HAUW, J.J.
BERNARD, G.
Regressive or lethal lead encephalopathy in the suckling rat: Correlation of lead levels and morphological findings.
J. Neuropatol. Exp. Neurol. 42, 177-190 (1983)

LOUIS-FERDINAND, R.T.
BROWN, D. R.
FIDDLER, S. F.
DAUGHTREY, W. C.
KLEIN, A. W.
Morphometric and enzymatic effects of neonatal lead exposure in the rat brain.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 43, 351-360 (1978)

LUCCHI, L.
Chronic lead treatment induces in rat a specific and differential effect on dopamine receptors in different brain areas.
Brain Res. 213/2, 397-404 (1981)

MEISSNER, W. W.
Hippocampal functions in learning.
J. Psychiat. Res. 4, 235-304 (1966)

MERRIAM, R. W. Standard chemical fixations as a basis for quantitive investigations of substances other than desoxyribonuclein acid. J. Historchem. Cytochem. 6, 43-51 (1958)

MEYER-ARENDT, J. R. Theory and application of autoradiography. Acta histochem. 13, 47-61 (1962)

MOORE, M. R. Lead and the mitochondrion. Postgrad. Med. J. 51. 760-764 (1975)

MOORE, M. R.
HUGHES, M. A.
GOLDBERG, D. J. Lead absorption in man from dietary sources: The effect of cooking upon lead concentration of certain foods and beverages. Int. Arch. Occup. Health 44, 81-90 (1979)

NIKLAS, A.
MAURER, W. Autoradiographie/Tritium. Handbuch der phys.- und pathochem. Analyse. Band II, 734-773, 831-836 (1955)

ODEBLAD, E. Artefacts in autoradiography. Acta radiol 39, 192-204 (1952)

ORTMANN, R. Chemoarchitektonik des Gehirns. Deutsch. med. Wschr. 43, 2063-2068 (1961)

OTSUKA, N.
KAWAMOTO, M.
Radioautographische und experimentelle Untersuchungen der Ammonsformation.
Jap. Histochem. Ass. 2. Nov. 1964

OTSUKA, M.
KAWAMOTO, M.
Histochemische und Autoradiographische Untersuchungen der Hippocampusformation der Maus.
Histochemie 6, 267-273 (1966)

PALLADIN, A. V.
BELIK, Y. V.
POLYAKOVA, N. M.
Protein metabolism of the brain: Studies in Soviet Science.
Life Sciences (1977)

PARMLEY, R. T.
BARTON, J. C.
CONRAD, M. E.
AUSTIN, R. L.
Ultrastructural radioautography and cytochemistry of lead absorption.
Am. J. Pathol. 85-100 (1979)

PELC, S. R.
Autoradiograph technique.
Nature 160, 749 (1947)

PENTSCHEW, A.
Morphology and morphogenesis of lead encephalopathy.
Acta Neuropath. 5, 133-160 (1965)

PENTSCHEW, A.
GARRO, F.
Lead encephalo-myelopathy of the suckling rat and its implications on the porphyrinopathic nervous diseases.
Acta Neuropath. 6, 266-278 (1966)

PETERS, T.
ASHLEY, C. A.
An artefact in radioautographie due to binding of free amino acids to tissues by fixatives.

J. Cell Biol. 33/1, 53-60 (1967)

PETIT, T. L.
ALFANO, D. P.
Differential experiences following developmental lead exposure:
Effects on brain and behaviour.
Pharmcol. Biochem. Behav. 11, 165-171 (1979)

PRENSKY, W.
Automated image analysis in autoradiography.
Exp. Cell Res. 388-394 (1971)

PRESS, M. F.
Neuronal development in the cerebellum of lead poisoned neonatal rats.
Acta Neuropath. 40, 259-268 (1977)

PRESS, M. F.
Lead encephalopathy in neonatal Long-Evans rats: morphologic studies.
J. Neuropathol. Exp. Neurol. 36, 169-193 (1977)

ROBBINS, S. L.
Pathologic basis of disease.
W. B. Saunders Comp., Phil. (1974)

ROGERS, A. W.
A simple photometric device for the quantitation of silver grains in autoradiographs of tissue sections.
Exp. Cell Res. 24, 228-239 (1961)

ROSE, M. Die sogenannte Riechrinde beim Menschen und beim Affen, Teil II. J. Psychol. Neurol. Leipzig, 34, 262-401 (1926)

SCHLOTE, W. Entwicklung des Nervensystems in: Pathologie des Nervensystems II, 116-171, Springer-Verlag (1983)

SILBERGELD, E. K.
ADLER, H. S. Subcellular mechanism of lead neurotoxicity.
Brain Res. 148, 451-467 (1978)

STUMPF, W. E.
SAR, M.
GRANT, L. D. Autoradiographic localisation of 210 Lead and its decay products in rat forebrain.
Neurotoxicol. 1, 593-606 (1980)

TOEWS, A. D.
KOLBER, A.
HAYWARD, J.
KRIGMAN, M. D.
MORELL, P. Experimental lead encephalopathy in the suckling rat: concentration of lead in cellular fractions enriched in brain capillaries.
Brain Res. 147, 131-138 (1978)

VINOGRADOVA, O. S. Functional organisation of the limbic system in the process of registration of information: Facts and hypotheses.
in: The Hippocampus Vol. II
Hrsg.: R. L. ISAACSON und K. H. PRIBRAM 3-69, Plenum Press, N. Y. (1975)

WILLIAMS, R. C.
GIBBONS, R. L.
Inhibition of bacterial adherence by secretory immunoglobulin A: A mechanism of antigen disposal. Science 177, 697 (1972)

WINDEBANK, A. J.
DYCK, P. J.
Kinetics of 210 Pb entry into the endoneurium. Brain Res. 225, 67-73 (1981)

WINDER, C.
GARTEN, L. L.
LEWIS, P. D.
The morphological effects of lead on the developing central nervous system. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 9, 87-108 (1983)

WINNEKE, G.
Neuropsychologische Wirkung geringer Bleidosen auf Mensch und Tier. in: Med. Institut für Lufthygiene und Silikoseforschung (MILS) Jahresber. 1976, Band 9, 99-109

WINNEKE, G.
HRDINA, K.-G.
BROCKHAUS, A.
Neuropsychological studies in children with elevated tooth-lead concentrations. Int. Arch. Occup. Health 51, 169-183 (1982)

9. Lebenslauf

3.3.1958	Geburt in Stuttgart als Sohn des Zahnarztes Dr. med. dent. Walter Wild und seiner Ehefrau Ruth, geb. Soder.
1965-68	Besuch der Grundschule (Eichendorff-Schule) in Stuttgart-Bad Cannstatt.
1968-77	Besuch des Johannes-Kepler-Gymnasiums in Stuttgart-Bad Cannstatt.
6.5.1977	Abitur an obengenanntem Gymnasium.
1977-78	Medizinstudium in Limoges, Frankreich.
1978-79	Physikstudium in Tübingen.
1979-80	Medizinstudium in Rom, Italien.
WS 1980/81	Beginn meines Zahnmedizinstudiums an der Freien Universität Berlin.
20.3.1981	Naturwissenschaftliche Vorprüfung.
31.3.1982	Zahnärztliche Vorprüfung.
8.3.1985	Zahnärztliche Prüfung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Hans-Dieter Gatzke für die Überlassung des Themas und die kritische Durchsicht des Manuskriptes.
Sehr herzlich möchte ich mich vor allem bei Frau Dübel für die Unterstützung bei der Herstellung der Autoradiographien, sowie bei Frau Lange für die Aufarbeitung des Bildmaterials bedanken.
Auch möchte ich an Dr. Roman Kaatz (t) erinnern, der mir bei Problemen der Methodik und der elektronischen Datenverarbeitung stets hilfsbereit zur Seite stand.